

На правах рукописи

Феста Алексей Алексеевич

**ДОМИНО-РЕАКЦИИ НИТРИЛОВ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

1.4.3. Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора химических наук

Москва  
2026

Работа выполнена на кафедре органической химии факультета физико-математических и естественных наук Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

**Научный консультант:**

**Воскресенский Леонид Геннадьевич**

доктор химических наук, профессор РАН,  
декан факультета физико-математических и  
естественных наук Российского университета дружбы  
народов имени Патриса Лумумбы

**Официальные оппоненты:**

**Терентьев Александр Олегович**

доктор химических наук, профессор РАН, академик  
РАН, директор ФГБУН «Институт органической химии  
им. Н.Д. Зелинского РАН»

**Ненайденко Валентин Георгиевич**

доктор химических наук, профессор РАН, член-  
корреспондент РАН,  
заведующий кафедрой органической химии ФГБОУ ВО  
«МГУ имени М.В. Ломоносова»

**Яхваров Дмитрий Григорьевич**

доктор химических наук, профессор РАН, член-  
корреспондент РАН,  
главный научный сотрудник Института органической и  
физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное  
структурное подразделение ФГБУН "Федеральный  
исследовательский центр "Казанский научный центр  
Российской академии наук"

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Самарский государственный технический  
университет»

Защита диссертации состоится «21» мая 2026 г. в 15 час. 00 мин. на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 0200.002 при Российском университете дружбы народов по адресу: 117923, Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3, зал №2 (ауд. 708).

С диссертацией можно ознакомиться в Учебно-научном информационном библиографическом центре Российского университета дружбы народов по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан «19» марта 2026 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
ПДС 0200.002 «Химические науки»  
кандидат химических наук

Е. Б. Маркова

## Общая характеристика работы

**Актуальность темы.** Гетероциклические соединения находят широкое применение в химии материалов, органической электронике, агрохимии, в создании сенсоров и молекулярных зондов для медицины, по данным различных исследований – более 60% существующих лекарственных средств содержат гетероциклические фрагменты. Исследования в области разработки новых методов синтеза и модификации гетероциклов, а в особенности способов получения полианнелированных или различно сочлененных гетероциклов представляют собой актуальную задачу. Удобным инструментом органического синтеза, отвечающим положениям устойчивого развития, выступают домино-реакции. Домино-реакции – это многостадийные процессы, в которых промежуточные соединения не выделяются, а сразу вступают в последующие превращения. Это приводит к тому, что домино-реакции удовлетворяют нескольким принципам «зеленой» химии – обладают высокой атомарной эффективностью, снижают количество отходов, сокращают стадии синтеза, часто проводятся в безопасных растворителях. Домино-реакции также дают возможность для создания молекулярного разнообразия за счет комбинирования различных реагентов, а также, что наиболее важно, за счет значительного усложнения структур исходных соединений, что позволяет использовать домино-процессы в получении библиотек новых соединений для поиска веществ с ценными свойствами. Перспективным классом соединений для создания новых домино-реакций, приводящих к азагетероциклам, являются нитрилы, – содержащийся в их структуре атом азота можно включить в структуру будущего гетероцикла. Нитрилы доступны, удобны в использовании, стабильны при хранении, но при этом способны участвовать в различных типах превращений – они проявляют как электрофильные, так и нуклеофильные свойства. При наличии в одном соединении нитрильной группы и какой-либо другой функциональности открываются возможности к проведению гетероциклизаций. Развитие химии функционализированных нитрилов позволит расширить арсенал синтетических методов получения гетероциклов, получить новые соединения с ценными биологическими и физическими свойствами.

**Цель работы.** Целью настоящей работы стала разработка домино- и мультикомпонентных подходов с использованием нитрилов для синтеза и модификации гетероциклов. Задачами работы стало изучение реакционной способности трёх типов функционализированных нитрилов – (1) *N*-цианометильных солей азагетероциклов, (2) динитрилов и (3) алкинилнитрилов.

**Научная новизна и теоретическая значимость работы.** В работе представлены оригинальные подходы к синтезу сложных гетероциклических соединений, основанные на использовании домино- и мультикомпонентных реакций. Во-первых, исследование

реакционной способности *N*-цианометильных солей азагетероциклов позволило получить широкий спектр ранее неописанных соединений – хроменоимидазолов, аннелированных с изохинолиновым, тиазиновым, пиридиновым, пирролопиридиновым, тиенопиридиновым, бензосиланопиридиновым циклами; пиридо[2,3-*b*]индолизины и пиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрилы. Была определена ключевая роль 2-иминохроменов как интермедиатов в превращениях цианометильных солей, что дало возможность разработать окислительные трехкомпонентные реакции *N*-цианометильных солей и *o*-гидроксibenзальдегидов с различными нуклеофилами. Во-вторых, гомофтalonитрил впервые предложен в качестве аналога димера малонитрила и успешно применен для получения новых хроменоизохинолин-5-аминов и их производных. Показана возможность использования восстановительных условий для синтеза дигидрохроменоизохинолинов. В-третьих, разработаны методологии *in situ* генерации имидаатов из замещенных индол-2-карбонитрилов в основной среде, что позволило получить 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индол-3-амины, 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индолы, а также синтезировать алкалоид *тараксацин А* и его аналоги. Кроме того, впервые проведена реакция аза-Анри на нитрилах для формирования пиридо[1,2-*a*]индольной системы, а хемодивергентный подход к взаимодействию *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов с *N*-нуклеофилами позволил получать продукты трех различных структурных типов, демонстрируя высокую гибкость методологии. Разработанные стратегии расширяют возможности современного органического синтеза для целенаправленного получения биологически активных веществ и материалов с особыми свойствами.

**Практическая ценность работы.** Практическая ценность работы заключается в получении нескольких библиотек гетероциклических соединений различных структурных типов и обнаружении среди них соединений с высокой цитотоксической активностью, а также в обнаружении эффективных флуорофоров с высокими квантовыми выходами флуоресценции или значительными Стоксовыми сдвигами.

**Методология и методы.** В работе использовался традиционный подход к научному исследованию, который включает обзор существующей литературы, разработку гипотезы, разработку плана эксперимента, проведение эксперимента, анализ данных и формулировку выводов. Эксперимент проводился с использованием методов органического синтеза.

**Апробация работы.** Основные результаты работы были представлены на различных всероссийских и международных конференциях: 7th International Conference on Multicomponent Reactions and Related Chemistry (Дюссельдорф, Германия, 2018), молодежной школе-конференции WSOC-2019 (Красновидово, 2019), The Fifth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, 2019), 27<sup>th</sup> International Society

of Heterocyclic Chemistry Congress (Киото, Япония, 2019), Конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 2021), The Sixth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, 2022), X Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2023).

**Степень достоверности результатов.** Полученные в работе соединения описаны с использованием современных физико-химических методов: ЯМР-, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа. Структура ключевых соединений подтверждена данными рентгено-структурного анализа.

**Публикации.** По материалам проведенных исследований опубликовано 30 статей в журналах WOS/Scopus, включая главу в монографии и 4 обзора, получен один патент на изобретение.

**Положения, выносимые на защиту:**

- функционализированные нитрилы являются удобным классом соединений для дизайна мультикомпонентных и домино-реакций, как правило, реализуя свою реакционную способность за счет кислотности протонов в  $\alpha$ -положении или за счет присоединения нуклеофила с последующим образованием нового нуклеофильного центра;
- домино-реакции *N*-цианометильных солей азагетероциклов с такими бифункциональными субстратами как *o*-гидроксibenзальдегиды начинаются с конденсации Кнёвенагеля и приводят к образованию хроменоимидазолов, аннелированных с различными гетероциклами, а при взаимодействии с 1,3-диэлектрофилами (винамидиниевыми солями или енаминонами) – с димеризации, в конечном итоге образуя пиридо[2,3-*b*]индолизины;
- в ряду динитрилов, домино-реакции могут начинаться с конденсации Кнёвенагеля (гомофталонитрил), давая хроменоизохинолин-5-амины, или с присоединения внешнего нуклеофила (*N*-цианометилиндолил-2-карбонитрил), образуя 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индолы;
- домино-последовательности в ряду алкилнитрилов инициируются присоединением нуклеофила, что приводит к замыканию пиридинового или пиразинового колец;
- в реакциях *N*-пропаргилиндолил-2-карбонитрилов с *N*-нуклеофилами реализован хемодивергентный подход – вариация условий проведения синтеза позволяет получать три различных структурных типа;

**Личный вклад соискателя.** Диссертант анализировал литературу, осуществлял постановку задач, проводил эксперименты, анализировал результаты, формулировал выводы работы. Все статьи из списка публикаций подготовлены диссертантом лично или при его

непосредственном участии, в большинстве статей диссертант является первым автором или автором для переписки.

**Работа выполнена в рамках реализации следующих проектов.** Работа проводилась в рамках грантов РФФИ (14-03-31140 мол\_а «Изучение домино-реакции четвертичных солей тиазолов и азаиндолов с альдегидами салицилового типа»; 14-03-93001 Вьет\_а «Использование домино реакций для модификации природных соединений - новые подходы к синтезу биологически активных молекул»; 15-33-70034 мол\_а\_мос «Домино-реакции в создании гетероциклических соединений, обладающих противораковой активностью»; 16-33-00640 мол\_а «Превращения изохинолиниевых солей, в том числе генерируемых *in situ*, под действием бифункциональных реагентов»; 16-53-540004 Вьет\_а «Синтез и биологические свойства новых полициклических производных хроменоимидазопиридинов»; 17-53-560020 Иран\_а «Синтез биологически активных гетероциклов с использованием мультикомпонентных протоколов: изучение различных нанокатализаторов для оптимизации условий реакций»; 18-33-00536 мол\_а «Мультикомпонентные домино-реакции с окислительным шагом в синтезе хроменоимидазолов»; 18-33-20040 мол\_а\_вед «Анионные и радикальные домино-реакции алленов и кетениминов в синтезе аннелированных индолов и пиридинов»; 21-33-70007 мол\_а\_мос «Новые молекулярные инструменты для биологии и медицины») и РФФИ (22-13-00038 «Фотокаталитические и домино-подходы к синтезу ценных органических соединений»).

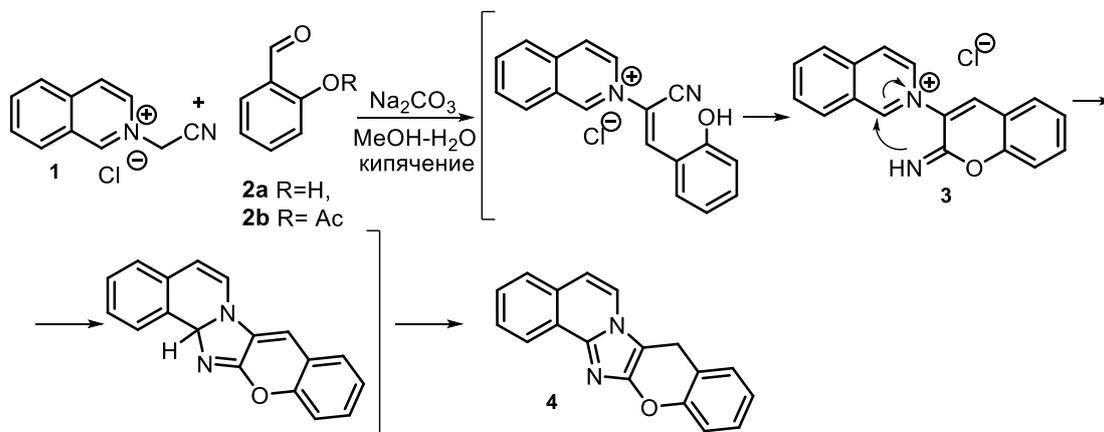
## Основное содержание работы

### 3.1 Домино-реакции *N*-цианометильных производных гетероциклов

В 2009 году профессор Л.Г. Воскресенский обнаружил необычную реакцию *N*-(цианометил)изохинолиниевой соли **1** и *O*-ацетилсалицилового альдегида **2b** (Схема 1). В результате этого превращения образовывалась полициклическая хроменоимидазоизохинолиновая система – за одну синтетическую операцию создавались три новых связи C-C, связь C-N, формировалось два цикла – протекала эффективная домино-реакция. Превращение начинается с конденсации Кнёвенагеля, за которой следует циклизация, высвобожденного в результате гидролиза сложного эфира фенольного гидроксила по нитрильной группе. Образовавшийся 1-(2-иминохромен-3-ил)изохинолиний **3** претерпевает еще одну нуклеофильную циклизацию, а ароматизация имидазольного кольца завершает последовательность, приводящую к хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-*a*]изохинолину **4**. Данная реакция продемонстрировала потенциал цианометильных солей как соединений, содержащих одновременно 4 реакционных центра – *CN*-кислотный, *sp*-гибридный атом углерода нитрила, атом азота нитрила, а также углерод C-1 изохинолинового кольца, что легло

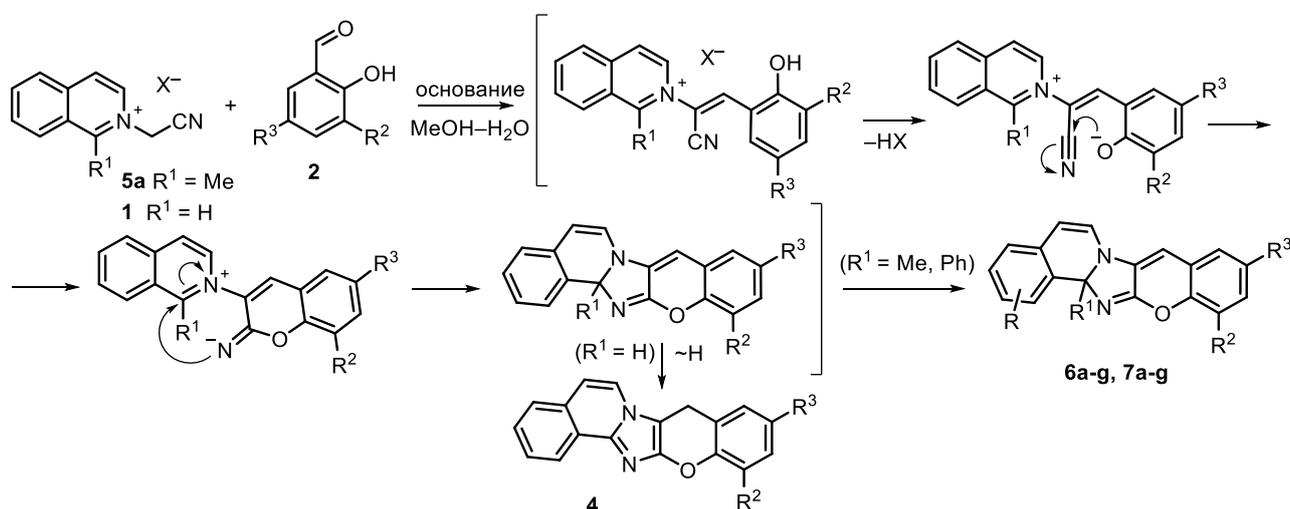
в основу стратегии создания домино-процессов на основе этого класса производных, дало ключ к дизайну домино-реакций на основе реакционной способности цианометильных производных и нитрилов в общем – предмету настоящего исследования.

Схема 1



На первоначальном этапе были исследованы цианометильные соли различного строения. Так, использование в реакции с *o*-гидроксibenзальдегидами 1-замещенных-*N*-(цианометил)изохинолиниевых солей **5** могло привести к изменению регионаправленности процесса. Четвертичную соль **5a** вводили в реакцию с замещенными салициловыми альдегидами в водно-метанольной среде с добавлением карбоната натрия, реакцию массу кипятили 1-2,5 ч. По аналогии с 1-незамещенными изохинолиниевыми солями **1**, реакция начиналась с конденсации Кнёвенагеля, за которой следовало образование 2-иминохромена (схема 2). Несмотря на наличие заместителя у C(1) хинолина, атака имида следовала так же по этому положению. Так как ароматизация имидазольного цикла не могла протекать как ранее за счет переноса водорода, реакция останавливалась на этой стадии. Превращение оказалось эффективным для различных *o*-гидроксibenзальдегидов, что позволило получить полициклы **6a-g**, а в случае с 1-фенилзамещенными изохинолиниевыми солями, с образованием производных **7a-g**.

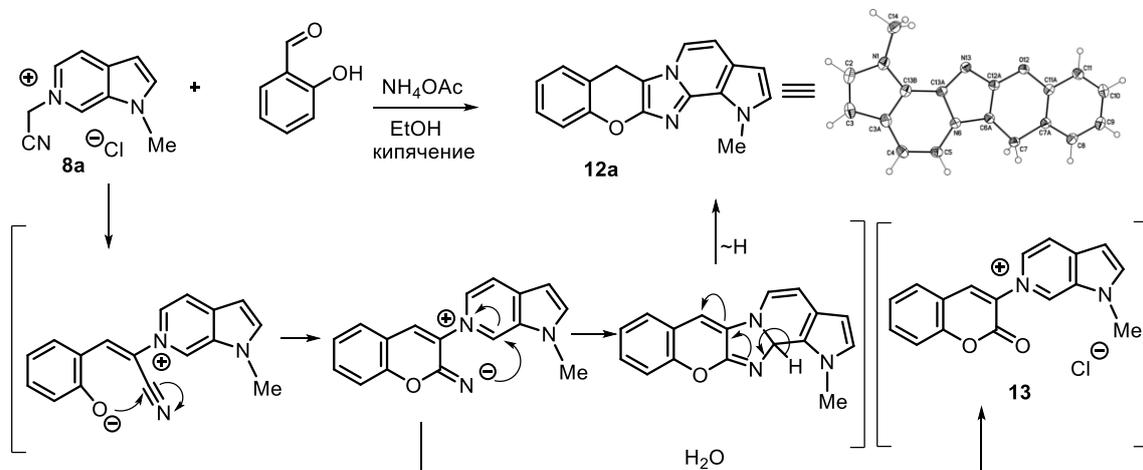
Схема 2



Таким образом, наличие метильной или фенильной группы в положении С(1) *N*- (цианометил)изохинолиний бромид не изменяет региоселективности домино-циклизации, ароматизации имидазола не наблюдается и основными продуктами реакции становятся 14*aH*-хромено[2',3':4,5]имидазо[2,1-*a*]изохинолины **6** и **7**.

Важными гетероциклами для медицинской химии, способными также образовывать цианометильные соли являются азаиндолы. Кипячением 7-, 6-, 5- и 4-азаиндолов с хлорацетонитрилом (бромацетонитрилом в случае 1-метил-7-азаиндола) с высокими выходами 79-94% были получены соответствующие четвертичные соли **8-11**. *N*<sup>1</sup>-метил-*N*<sup>6</sup>- (цианометил)-6-азаиндолий хлорид **8a** вводился в реакцию с *o*-гидроксibenзальдегидом в различных условиях и целевой полициклический продукт **12a** выпадал из реакционной массы в виде осадка с выходом 57%. Так как целевое соединение было получено с умеренным выходом, который не удавалось повысить, был проведен ВЭЖХ-МС анализ фильтрата, который показал наличие в смеси четырех соединений: исходной соли **8a**, салицилового альдегида **2a**, целевого продукта **12a** в следовых количествах, а также кумарил-замещенного азаиндола **13** – продукта гидролиза иминохроменогоинтермедиата. Анализ этих экспериментальных результатов говорит о том, что отсутствие целевого соединения обусловлено протекающим параллельно побочным процессом гидролиза иминохромена. Поскольку увеличение продолжительности реакции не привело к росту количества получаемого вещества, можно предположить, что постепенное увеличение концентрации воды, образующейся в ходе конденсации Кнёвенагеля, ускоряет реакцию гидролиза по сравнению с основной реакцией формирования целевого соединения (Схема 3). Структура соединения **12a** была однозначно установлена с помощью рентгено-структурного анализа монокристалла.

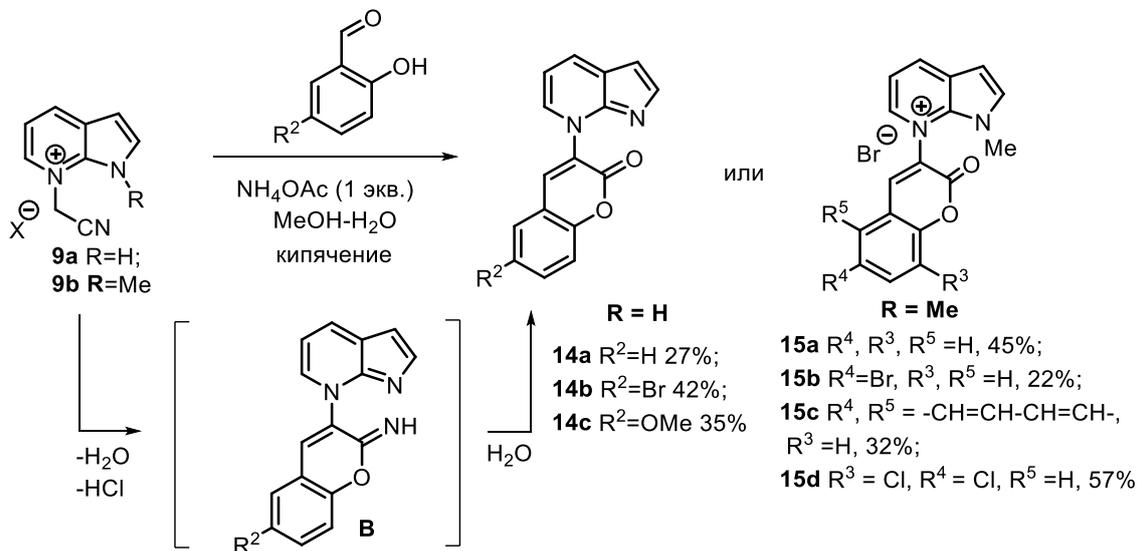
Схема 3



Определенные таким образом условия были использованы для синтеза различно замещенных хромено[2',3':4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,3-*c*]пиридинов **12b-g** с умеренными выходами 24-55%.

Реакции производных 7-азаиндола протекали сложнее, в связи с характерной для этих структурных типов реакций образования ангидрооснований, за счет более высокой NH-кислотности атома азота пиррольного типа. Реакция 7-(цианометил)-7-азаиндолиевой соли **9** с салициловым альдегидом в условиях, ранее оптимизированных для 6-азаиндолиевой соли, не привела к образованию целевого полициклического продукта домино-процесса. Основным продуктом реакции стал кумарил-замещенный 7*H*-7-азаиндол **14a**, аналогично образовывались продукты **14b** и **c** (схема 4). Возможной причиной такого пути реакции является первоначальное депротонирование N(1) и образование ангидрооснования азаиндола. При отсутствии положительного заряда на N(7) азаиндола реакция теряет свою движущую силу, промежуточный продукт **B** гидролизует, и окончательной циклизации не происходит. Чтобы преодолеть эту проблему, в аналогичной реакции был исследован 1-метил-7-(цианометил)-7-азаиндолийбромид **9b**. Несмотря на отсутствие N-H в соли **9b** и невозможность образования ангидрооснований, процесс все же шел по нежелательному пути, давая кумарины **15a-d**.

Схема 4

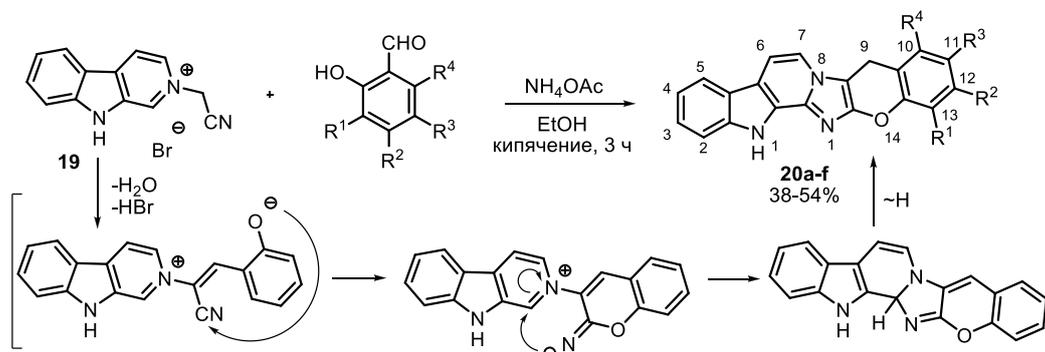


Целевые полициклические продукты **16a-c** удалось получить при микроволновом облучении в абсолютном этаноле в присутствии молекулярных сит и безводного карбоната калия с умеренными выходами (Схема 5).



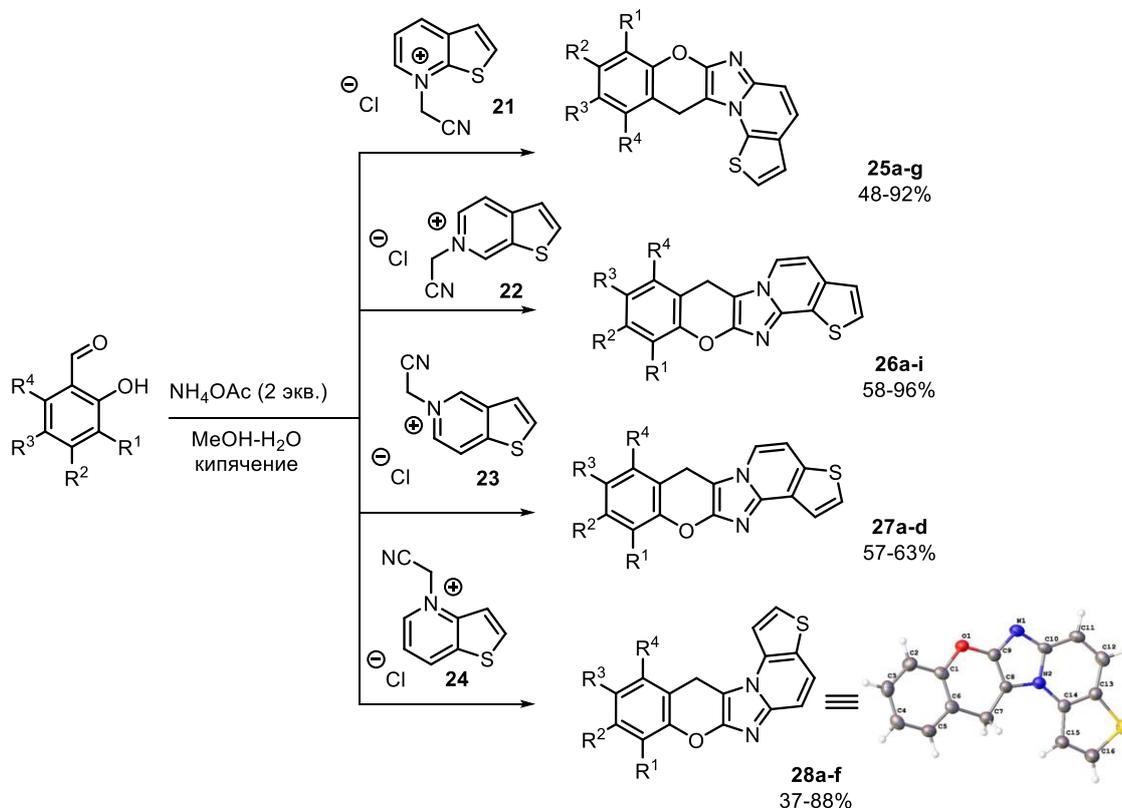
солей этого гетероцикла с *o*-гидроксibenзальдегидами. Реакция проводилась в этаноле с добавлением избытка NH<sub>4</sub>OAc и желаемые полициклы **20a-f** были получены с выходами 38-54% (Схема 7).

Схема 7



Аналогично азаиндолам, цианометильная домино-реакция была исследована на тиенопиридиновых солях **21-24**. Во всех случаях результатом превращения стали целевые хромоноимидазотиенопиридины **25-28** с выходами от умеренных до отличных (Схема 8). Структура соединения **28a** была однозначно установлена с помощью рентгеноструктурного анализа.

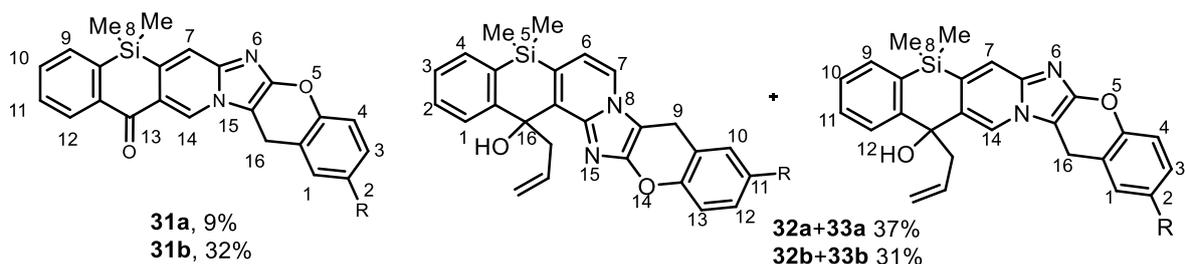
Схема 8



Структурная сложность исходных цианометильных солей была увеличена использованием необычных 5,10-дигидро[1]бензосилано[3,2-*c*]пиридинов, содержащих помимо тетразамещенной силильной группы гидроксигруппу, алкенильный или

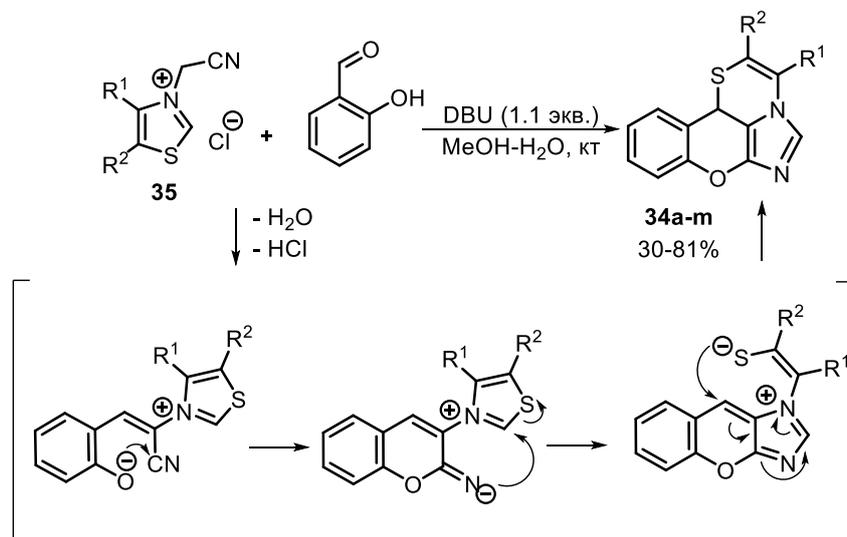
карбонильный фрагменты, что тем не менее позволило получить полициклические молекулы **31a** и **31b**, а также изомеры **32a,b** и **33a,b** с небольшими выходами (Схема 9).

Схема 9



До этих пор соли азинов проявляли себя одинаково при переходе от одного структурного типа к другому, что позволяет сделать вывод об общности реакций с их применением, которые ведут к образованию хроменоимидазолов, аннелированных с пиридиновым кольцом. Необычная же реакционная способность наблюдалась у цианометильных тиазолиевых солей (Схема 10). Нуклеофильная атака имида по C(2) тиазола запускала последовательность ANRORC – *addition nucleophilic–ring opening–ring closure* – нуклеофильное присоединение–раскрытие цикла–закрытие цикла. В итоге, хроменоимидазольная система оказывалась сочлененной с тиазиновым циклом, образовывались соединения **34a-m** с выходами от умеренных до очень хороших. Оптимальным оказалось использование стехиометрических количеств ДБУ при комнатной температуре.

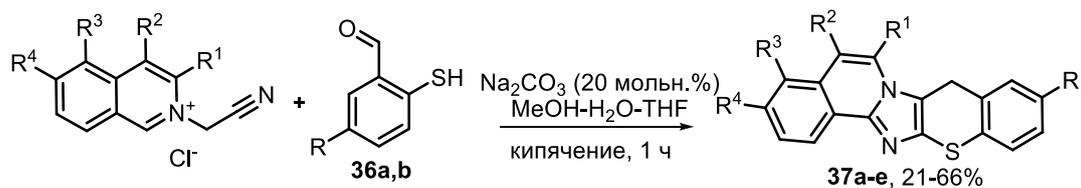
Схема 10



Варьированию, помимо цианометильных солей была подвергнута и альдегидная компонента реакции. Так использование *o*-меркаптобензальдегида (тиосалицилового альдегида) в реакциях с цианометильными солями изохинолина (Схема 11) привело к образованию тиохроменов **37a-e**, аннелированных с изохинолиновым и имидазольным

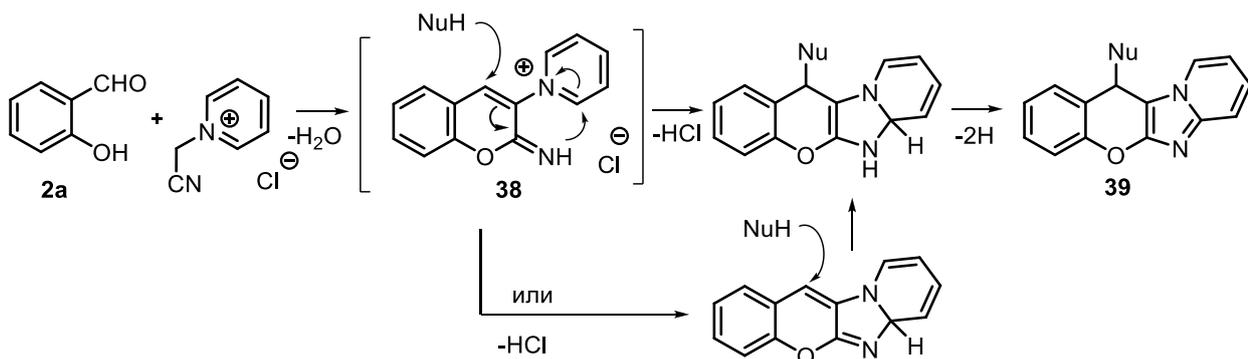
циклами, с умеренными выходами 21-66%, подтверждая общий характер изучаемой домино-реакции.

Схема 11



В целом, можно утверждать, что реакция цианометильных азиниевых солей с *o*-гидроксибензальдегидами протекает как эффективное домино-превращение – происходит формирование связей C-C, O-C, N-C и является общим методом одновременного формирования пиранового и имидазольного циклов. В свою очередь, поведение цианометильных солей азолов отличается – так, тиазольный цикл претерпевает рециклизацию по механизму ANRORC. При этом заключительной стадией является нуклеофильное присоединение по C(4) 2-иминохроменового интермедиата. Таким образом, в структуре иминохроменового интермедиата был обнаружен дополнительный реакционный центр для нуклеофильного присоединения, что позволило разработать трехкомпонентную реакцию. Предполагалось, что в присутствии внешнего нуклеофила, промежуточный 2-иминохромен **38** может претерпевать нуклеофильное присоединение по C(4) и затем циклизоваться по азиниевому фрагменту (Схема 12). Последняя стадия представляет собой аминирование пиридина, которое требует удаления 2-х атомов водорода, то есть присутствия окислителя.

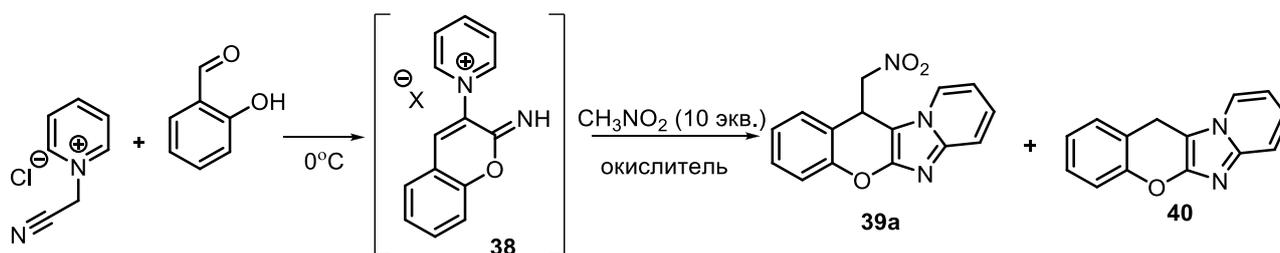
Схема 12



Предложенная концепция была проверена на реакции между салициловым альдегидом, *N*-(цианометил)пиридиний хлоридом и нитрометаном в качестве нуклеофила. Одновременное смешивание всех трех компонентов приводит к образованию продуктов конденсации не только альдегида с солью, но и с нитрометаном, в связи с чем реакцию проводили последовательно. На первом шаге генерировали иминохромен. Для этого четвертичную соль перемешивали с салициловым альдегидом в присутствии триэтиламина при 0°C в течение 30 мин. А на втором – добавляли нитрометан (10 экв.) и смесь кипятили с обратным

холодильником в течение 2 ч в открытом сосуде, что привело к желаемому соединению **39a**, которое было выделено в следовых количествах в смеси с продуктом ранее описанного двухкомпонентного процесса **40** (Схема 13). В результате подбора окислителя, обнаружено, что использование  $\text{KMnO}_4$ , позволяет получить целевой хроменоимидазопиридин **39a** с умеренным выходом 47%, а выход 64% был достигнут при использовании  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Важно отметить, что ключевой интермедиат **38** может быть выделен и охарактеризован в виде перхлората ( $\text{X}=\text{ClO}_4^-$ ), а также непосредственно превращен как в продукт **40** (при нагревании без нуклеофила и окислителя), так и в продукт **39a** (при добавлении нуклеофила и окислителя), подтверждая предлагаемую схему процесса.

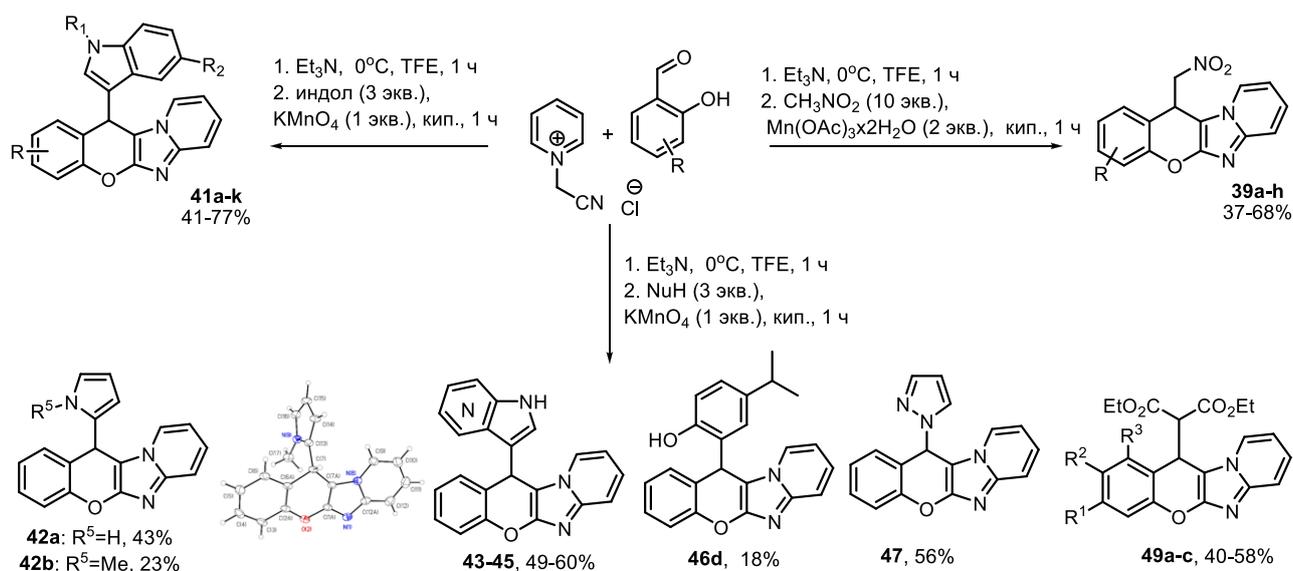
Схема 13



Чтобы понять возможности этой трехкомпонентной реакции с нитрометаном, оптимизированные условия были использованы с различными *o*-гидроксibenзальдегидами и нуклеофилами. Соответствующие продукты **39a-h** были получены с выходами 37-68%, демонстрируя применимость различно замещенных альдегидов (Схема 14).

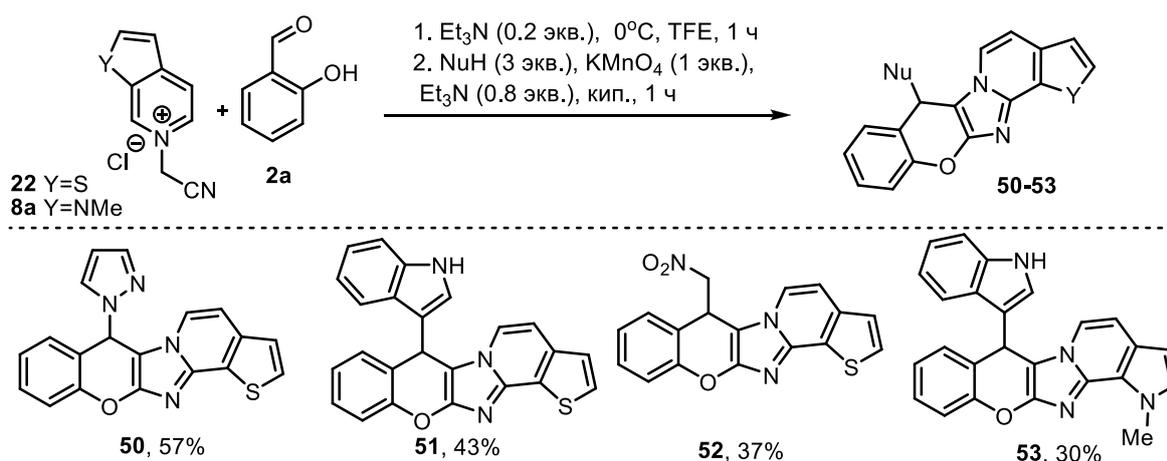
Превращение демонстрировало совместимость с широким спектром нуклеофилов. Реакции с индолами в качестве нуклеофилов лучше протекали с перманганатом калия, соответствующие продукты **41a-k** были получены с выходами 41-77%. Так, использование пиррола в качестве нуклеофила дало продукт **42a** с выходом 43%, а *N*-метилпиррол давал желаемое соединение **42b** с выходом 23%. Структура соединения **42b** была однозначно определена с помощью рентгеноструктурного исследования монокристалла. Было обнаружено, что изомерные 5-, 6- и 7-азаиндолы также являются подходящими нуклеофилами, образуя соответствующие молекулы **43-45** с выходами 60%, 53% и 49%, соответственно. Для реакции можно было использовать такие хорошо известные  $\pi$ -нуклеофилы, как фенолы. Используемые в качестве *N*-нуклеофилов пиразол и индазол приводили к соединениям **47** и **48**, с умеренными выходами. Помимо нитрометана в качестве СН-кислот использовался диэтилмалонат, что позволило получить соединения **49a-c** с выходами 40-58%.

Схема 14



Применение солей гетероциклических систем тиено[2,3-*c*]пиридина **22** и 1-метил-6-азаиндола **8a**, в свою очередь привело к полианнелированным хроменоимидазолам **50-53** (Схема 15).

Схема 15

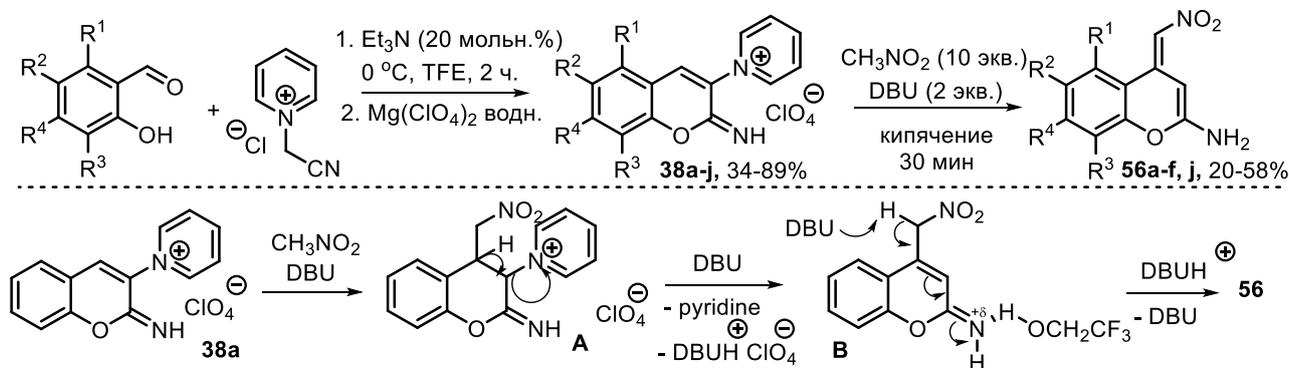


Таким образом, двухкомпонентный домино-процесс был успешно преобразован в трехкомпонентный, позволив модифицировать С-4 положение хроменового кольца, – разработан общий способ получения хроменоимидазолов, аннелированных с различными циклами и содержащими различные заместители.

Анализ побочных процессов и образующихся в их результате продуктов открыл еще один канал трансформации иминовых интермедиатов. Так оказалось, что имины **38**, после нуклеофильного присоединения по двойной связи С3-С4 способны к элиминированию пиридина с образованием 4-метилен-2-аминохроменов **56** (Схема 16). Данный процесс был исследован для реакции с нитрометаном и превалирует при проведении реакции без окислителя и при нагревании в трифторэтаноле (TFE). В результате был получен ряд продуктов присоединения-отщепления **56** с умеренными выходами. Предполагается, что реакция начинается с присоединения нитрометана в положение С(4) хромена **38a**. Далее, под

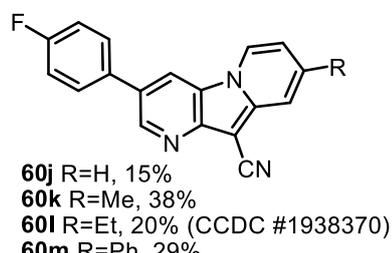
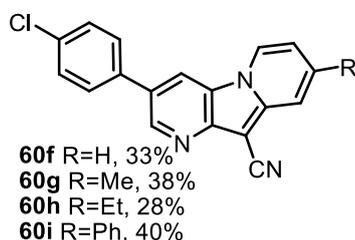
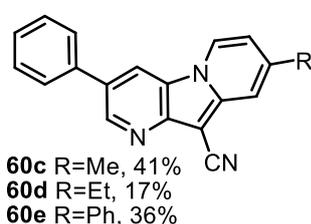
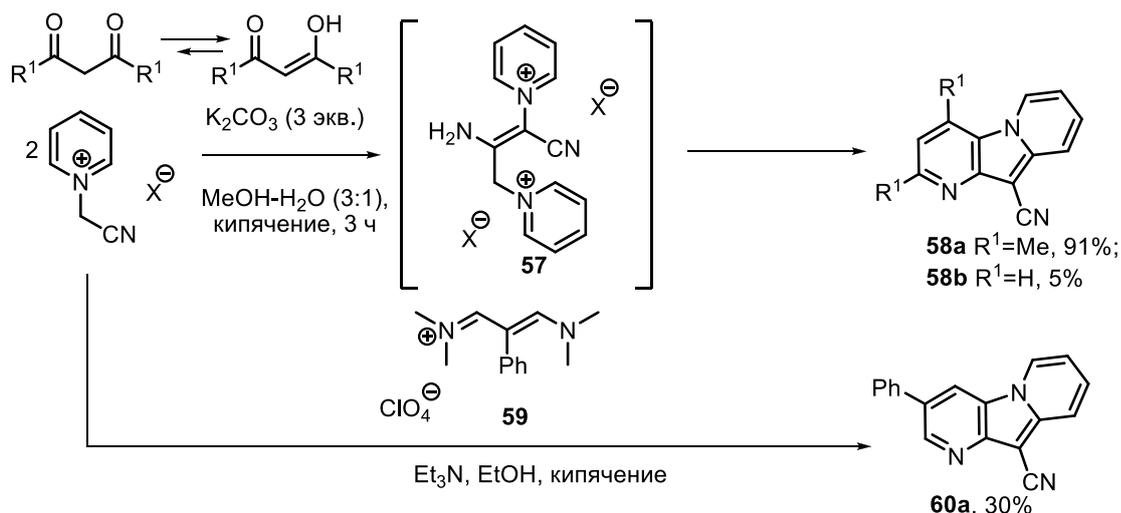
действием основания происходит отщепление пиридина. Таутомеризация интермедиата **B**, активируемая как образованием водородных связей с трифторэтанолом, так и действием основания, завершает домино-последовательность. Структура соединения **56a** была подтверждена рентгеноструктурным анализом.

Схема 16



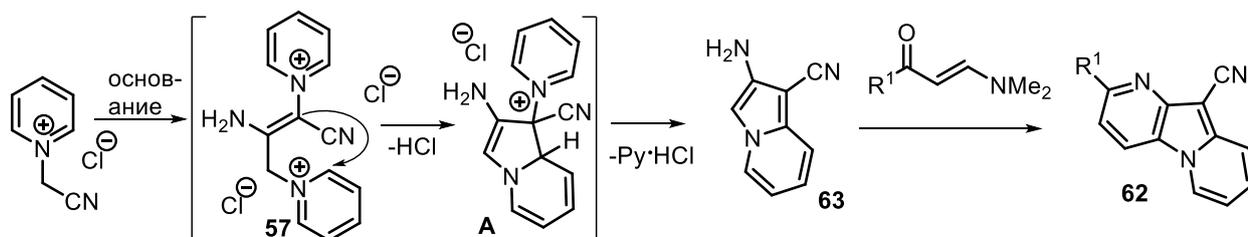
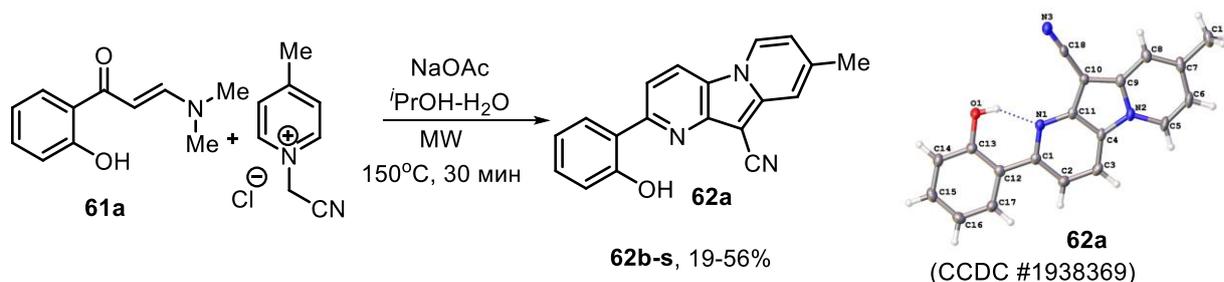
Поиск структурных аналогов *o*-гидробензальдегидов в изучаемых реакциях привел нас к использованию 1,3-дикарбонильных соединений. Так ацетилацетон, в его стабилизированной енольной форме, можно рассматривать в качестве структурного аналога салицилового альдегида, в связи с чем было осуществлено его взаимодействие с цианометильной солью пиридина вместо *o*-гидробензальдегида. Однако реакция протекала по-другому – происходило образование димера цианометильной соли **57** (Схема 17) и далее аминокондолина **63** (Схема 18), который и вступал в циклоконденсацию с ацетилацетоном, давая в итоге пиридо[2,3-*b*]индолизин **58a** с отличным выходом 91% (Схема 17). Использование другого 1,3-дикарбонильного соединения – малонового альдегида – было неэффективным и аналогичный продукт **58b** был выделен лишь с незначительным выходом 5%. Оказалось, что реакция с синтетическими предшественниками малоновых диальдегидов, – солями винамидиния **59**, дает соответствующий пиридоиндолизин **60** с выходом 30%. Несмотря на высокую реакционную способность перхлоратов винамидиния и образование сложных смесей, исследование границ применимости реакции показало возможность использования солей винамидиния с различными арильными заместителями. Так, фенил-, хлорфенил-, фторфенилпиридоиндолизины были получены с низкими или умеренными выходами. Реакция успешно протекала для 4-метил-, этил- и фенил-замещенных солей пиридиния. Структура соединения **60i** была однозначно определена с помощью рентгеноструктурного исследования.

Схема 17



Среди других структурных аналогов 1,3-дизлектрофилов мы обратили внимание на енамины и, действительно, взаимодействие енаминона **61a** с пиридиниевой солью привело к получению индолизина **62a** (Схема 18). Структура соединения **62a** была определена методом рентгеноструктурного анализа (CCDC #1938369). Помимо енаминона **61a**, могут быть аналогично использованы фенил-, алкил- или пиридил-замещенные енамины, что позволило получить соединения **62b-s** с умеренными выходами. Можно предположить следующий путь образования пиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрилов. Сначала под действием основания происходит димеризация пиридиниевой соли. Димеризованная соль **57** подвергается циклизации с образованием интермедиата **A**, который может ароматизоваться за счет удаления пиридиний гидрохлорида. Полученный аминокиндолизин **63** конденсируется с 1,3-дизлектрофилами, образуя пиридоиндолизины **60** или **62**. Этот ключевой интермедиат **63** был выделен из реакционной смеси, а предполагаемый путь реакции подтвержден тем, что его взаимодействие с енамином или винамидиниевой солью дает соответствующие пиридоиндолизины. Необходимо отметить, что в результате псевдотрехкомпонентной реакции образуются четыре новые связи и два цикла за одну синтетическую операцию, что говорит о высокой эффективности процесса.

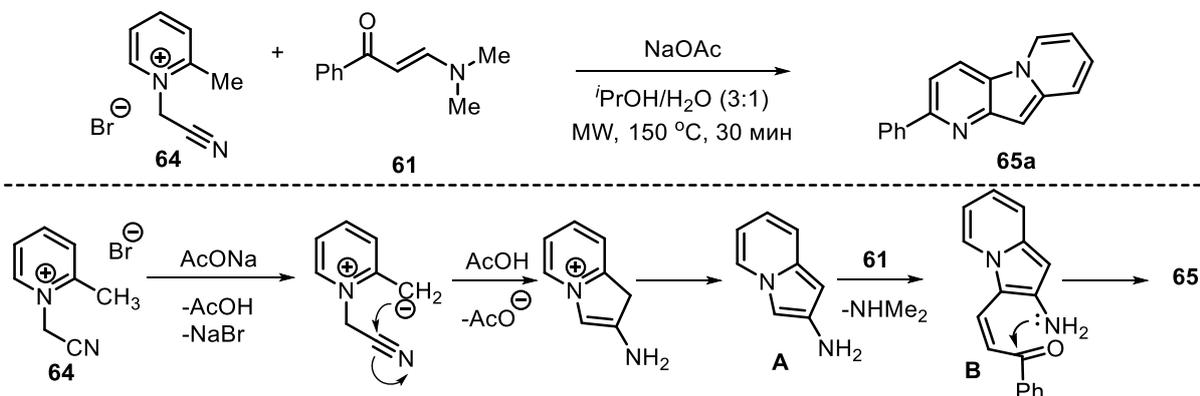
Схема 18



Таким образом, замена *o*-гидроксибензальдегидов на 1,3-диэлектрофилы в реакциях с *N*-цианометилпиридиний хлоридом приводит к изменению направления протекания процесса: происходит димеризация соли и образование аминокиндолизина, который конденсируется с 1,3-диэлектрофилами, формируя пиридиновый цикл.

При использовании в реакциях с енаминами солей 2-алкил-*N*-(цианометил)пиридиния **64**, образуются не продукты псевдотрехкомпонентной реакции, а индолизин **65a** – результат двухкомпонентного взаимодействия (Схема 19). Предположительно, реакция начинается с внутримолекулярной циклизации депротонированной  $\alpha$ -метильной группы по нитрилу, в результате чего образуется аминокиндолизин **A**. При взаимодействии последнего с енамином образуется интермедиат **B**. Циклоконденсация **B** завершает последовательность реакции, давая пиридоиндолизин **65a**.

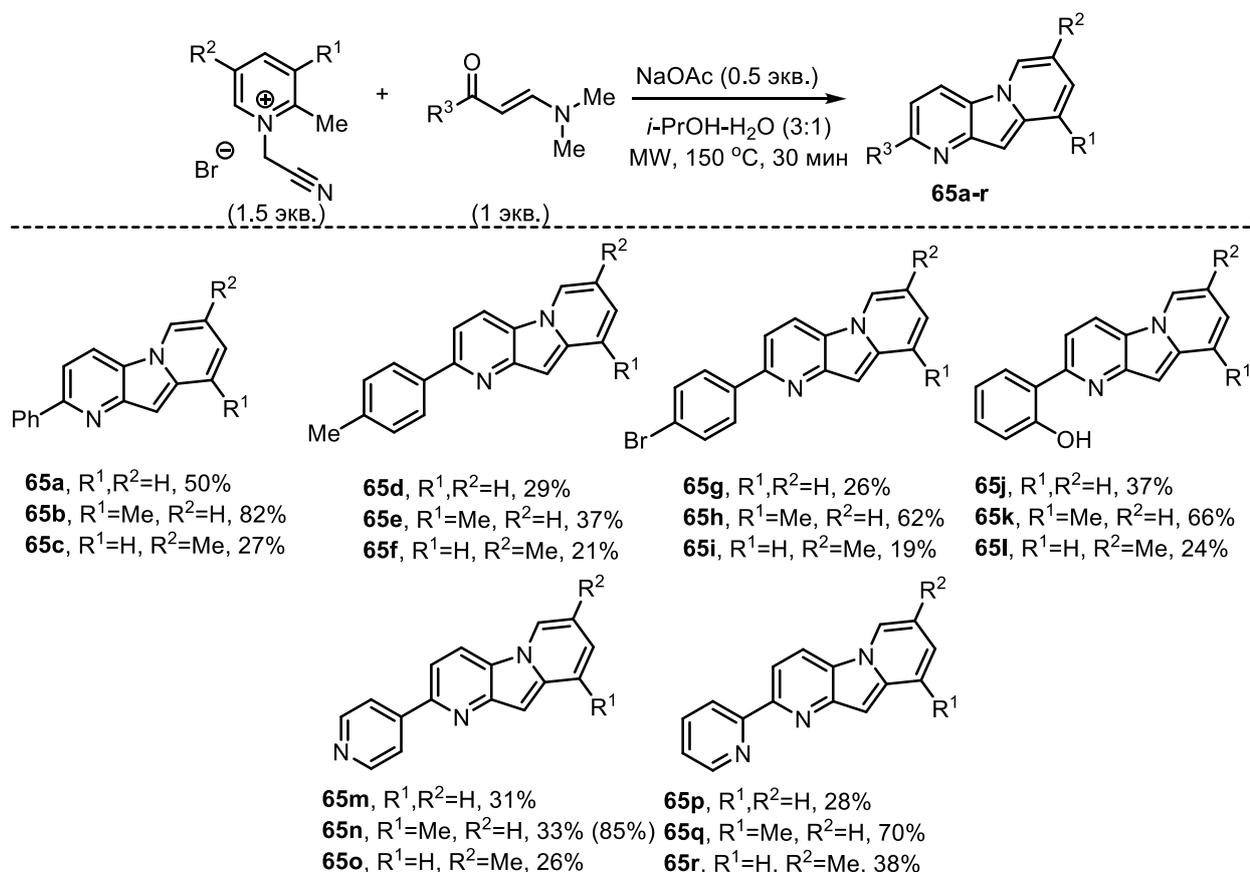
Схема 19



Взаимодействие *N*-цианометил-2,3-диметилпиридиниевой соли с енамином протекает более эффективно, и целевой продукт **65b** был выделен с выходом 82% (Схема 20). В реакцию вступают различные арилзамещенные енамины, в то время как алифатические целевых продуктов не дают. В результате была получена серия пиридоиндолизинов **65a-r** с

выходами 19-82%. Структура пиридоиндолизина **65b** была однозначно определена с помощью рентгеноструктурного исследования монокристалла (CCDC 1922817).

Схема 20



### 3.1.2 Практическая значимость реакций цианометильных солей

#### 3.1.2.1 Цитотоксическая активность производных хроменоимидазола

Многие из полученных хроменоимидазолов были испытаны на предмет цитотоксической активности по отношению к раковым клеткам. Данные исследования выполнялись под руководством профессора Нгуен Ван Туена во Вьетнамской академии науки и технологии, Ханой, Вьетнам (Prof. Nguen Van Tuen, VAST, Hanoi, Vietnam). Так, среди производных хроменоимидазолов и 1-алкилизохинолинов **6** и **7** были найдены соединения с цитотоксическим действием, самое активное – **7d** (IC<sub>50</sub> 4.19 мкг/мл клетки рака ротовой полости KB, 19.47 мкг/мл клетки рака печени Hep-G2, вещество-эталон – эллиптицин, IC<sub>50</sub> 0.31 мкг/мл клетки KB, 0.41 мкг/мл клетки Hep-G2, KB). В ряду полисочлененных азаиндолов также были найдены соединения с ярко выраженным цитотоксическим действием со значениями IC<sub>50</sub> в пределах 7.33-12.32 мкг/мл, при этом соединение **12c** обладало активностью сопоставимой с эллиптицином – IC<sub>50</sub> <0,5 мкг/мл на клетках линии KB, 0.65 мкг/мл клетки Hep-G2 (эллиптицин, IC<sub>50</sub> 0.31 мкг/мл клетки KB, 0.43 мкг/мл клетки Hep-G2).

Обширно на цитотоксическую активность был исследован ряд тиенопиридиновых производных, самые активные соединения **26c, d, e, h** со значениями IC<sub>50</sub> в диапазоне 0.51-7.47

мкг/мл клетки линии KB, 1.74-40 мкг/мл клетки Hep-G2 (эллиптицин, IC<sub>50</sub> 0.23 мкг/мл клетки KB, 0.31 мкг/мл клетки Hep-G2). На четырех линиях клеток: KB, Hep-G2, LU (линия клеток рака легкого), MCF7 (клеточная линия рака молочной железы) были испытаны некоторые хроменоимидазотиазины **34b**, **34j**, **34k**.

Цитотоксическая активность продуктов трехкомпонентной реакции изучалась под руководством профессора Алтомаре в Университете Бари, Италия (Prof. Cosimo D. Altomare, University of Bari, Italy) Самый высокий потенциал проявил пиразолил-замещенный хроменоимидазопиридин **47** – IC<sub>50</sub> 32 ± 3 мМ на клетках HepG2 и 13 ± 5 мМ на клетках MCF7.

### 3.1.2.2 Оптические свойства пиридоиндолизинов

У полученных пиридиноиндолизинов и пиридоиндолизин-10-карбонитрилов наблюдалась яркая люминесценция, что подтолкнуло нас к изучению оптических свойств этих соединений. Синтезированные выше соединения демонстрируют ярко выраженную зелёную флуоресценцию с квантовыми выходами 0.4–0.8, определёнными относительно кумарина 153 в этаноле в качестве стандарта. Самые высокие квантовые выходы были определены для индолизина **60c** – 0.81 и для фенилзамещённого пиридоиндолизина **65b** – 0.82. Значения максимумов поглощения и эмиссии, квантовых выходов, а также стоксовых сдвигов приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Соединение	Раст-ль	$\lambda_{\text{abs}}$ , нм	$\lambda_{\text{em}}$ , нм	$\Phi_f$	Стоксов сдвиг, см <sup>-1</sup>	
<b>60b</b>	EtOH	443	459	0.66	790	
	ДХМ	447	460	0.69	630	
	толуол	454	465	0.47	520	
<b>60c</b>	EtOH	438	462	0.81	1190	
<b>60g</b>	EtOH	440	463	0.46	1130	
<b>60i</b>	EtOH	461	487	0.74	1160	
	ДХМ	467	490	0.74	1010	
	толуол	473	471	0.52	0	
<b>60j</b>	EtOH	443	459	0.65	790	
<b>60k</b>	EtOH	438	462	0.68	1190	
<b>62f</b>	EtOH	431	456	0.74	1270	
	<b>62g</b>	EtOH	431	456	0.64	1270
		ДХМ	435	460	0.66	1250
<b>62l</b>	толуол	442	466	0.48	1170	
	EtOH	446	471	0.69	1190	
	<b>62m</b>	EtOH	422	448	0.58	1380
<b>62n</b>	ДХМ	426	450	0.64	1250	
	толуол	435	457	0.44	1110	
	EtOH	447	472	0.75	1190	

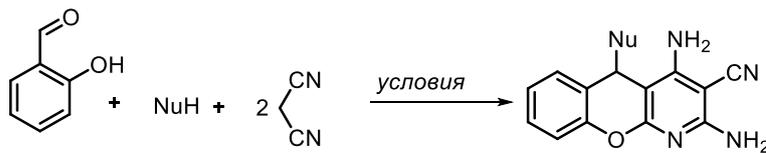
	ДХМ	450	475	0.76	1170
	толуол	458	482	0.56	1090
<b>65a</b>	толуол	413	511	0.77	4643
<b>65b</b>	толуол	404	505	0.82	4950
<b>65c</b>	толуол	414	520	0.64	4923
<b>65m</b>	толуол	418	519	0.57	4655
<b>65n</b>	толуол	410	513	0.63	4897
<b>65o</b>	толуол	420	528	0.55	4870
<b>65p</b>	толуол	416	516	0.64	4658
<b>65q</b>	толуол	409	512	0.77	4918

### 3.2 Мультикомпонентные и домино-реакции динитрилов с *o*-гидроксibenзальдегидами

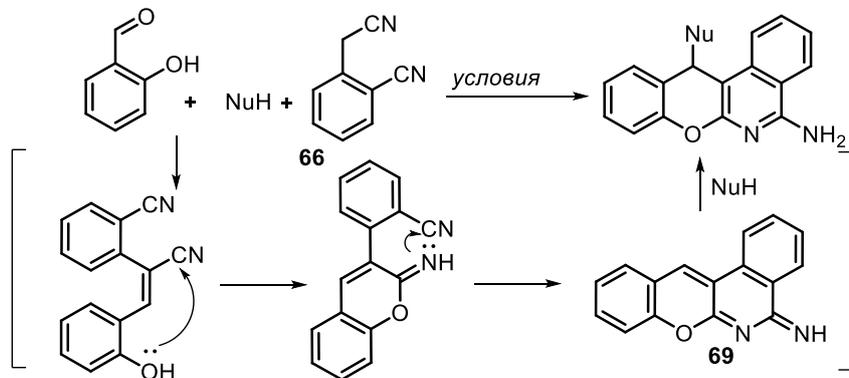
Динитрилы являются универсальными реагентами для органического синтеза, причем малонитрил наиболее известен и изучен в мультикомпонентных реакциях, которые обычно используются для получения 2-амино-4*H*-хроменов. Псевдочетырехкомпонентные реакции с участием *o*-гидроксibenзальдегидов, нуклеофилов и малонитрила (2 эквивалента) широко представлены в литературе (схема 21, ур-ие 1), и малонитрил обычно служит предшественником аминопиридинового кольца. Фрагмент винилога малонитрила присутствует в  $\alpha$ -(циано)-*o*-толунитриле (гомофталонитриле, **66**), который может аналогичным образом использоваться для замыкания аминоизохинолинового кольца, однако его потенциал в мультикомпонентных реакциях оставался недостаточно раскрытым. Использование гомоталонитрила в реакциях с *o*-гидроксibenзальдегидами позволило бы прийти к хроменоизохинолинам, структурно близким ряду биоактивных хроменопиридинов (Схема 21).

Схема 21

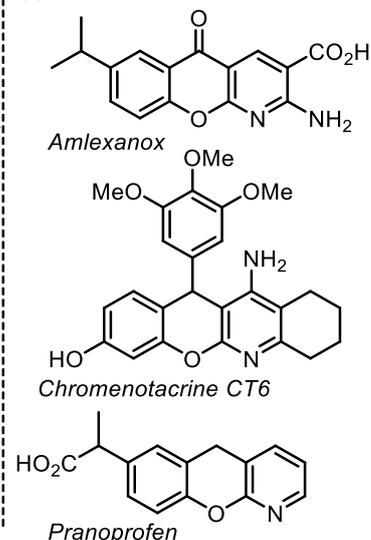
(1) Хорошо изученные и распространенные мультикомпонентные реакции:



(2) Использование фенилога малонитрила - гомоталонитрила - не изучено:



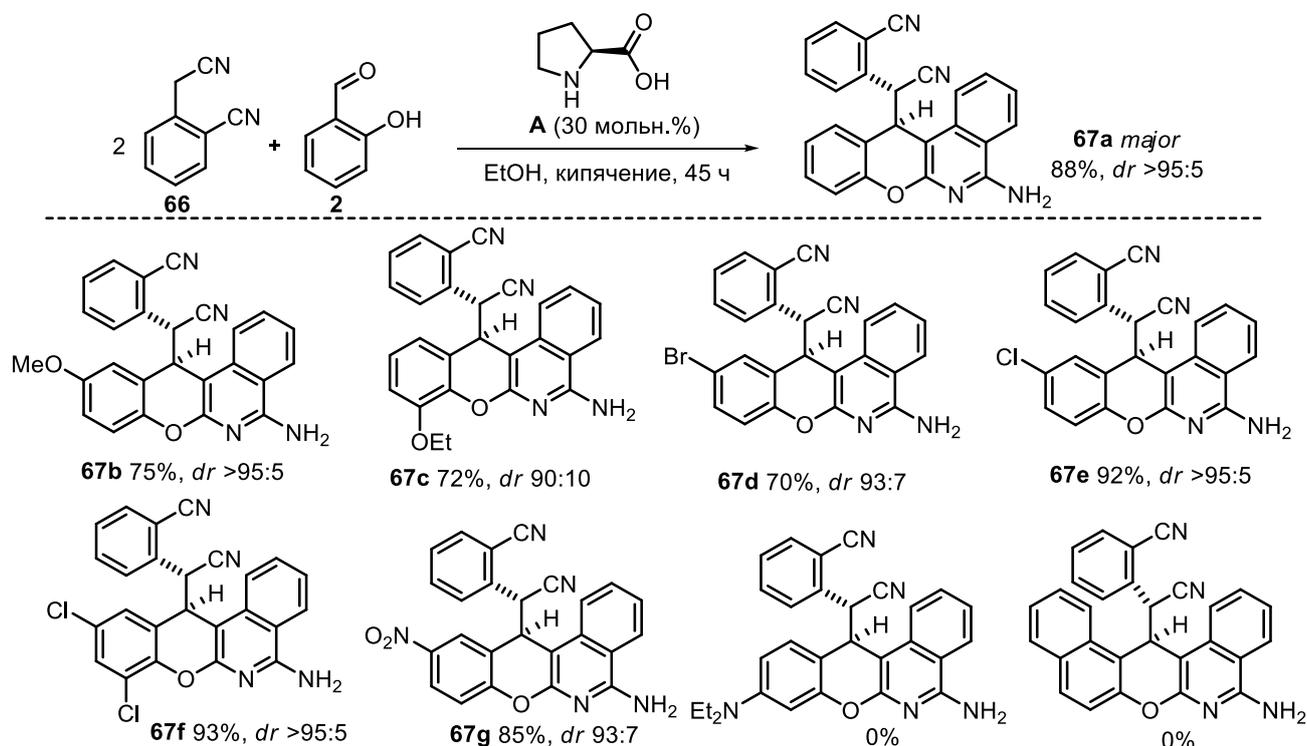
(3) Биоактивные вещества, содержащие аминопиридиновый фрагмент:



Реакция между гомоталонитрилом (2 экв.) и *o*-гидроксibenзальдегидом протекает как псевдотрехкомпонентная и приводит к образованию 12-(*o*-цианофенил)хроменоизохинолинаминов **67** в виде диастереомерной смеси с соотношением *dr* 69:31. Использование *L*-пролина **A** позволило провести реакцию диастереоселективно – продукт **67a** был выделен с выходом 88% и *dr* >95:5 (схема 22). Использование этокси-, метокси-, бром-, хлор-, нитро- или дихлорсодержащих салициловых альдегидов приводило к образованию соответствующих соединений **67b-i** с хорошими выходами и отличной диастереоселективностью. Дальнейшее исследование синтетических границ реакции показало, что использование стерически затрудненного  $\alpha$ -гидроксиафталяльдегида, так же, как

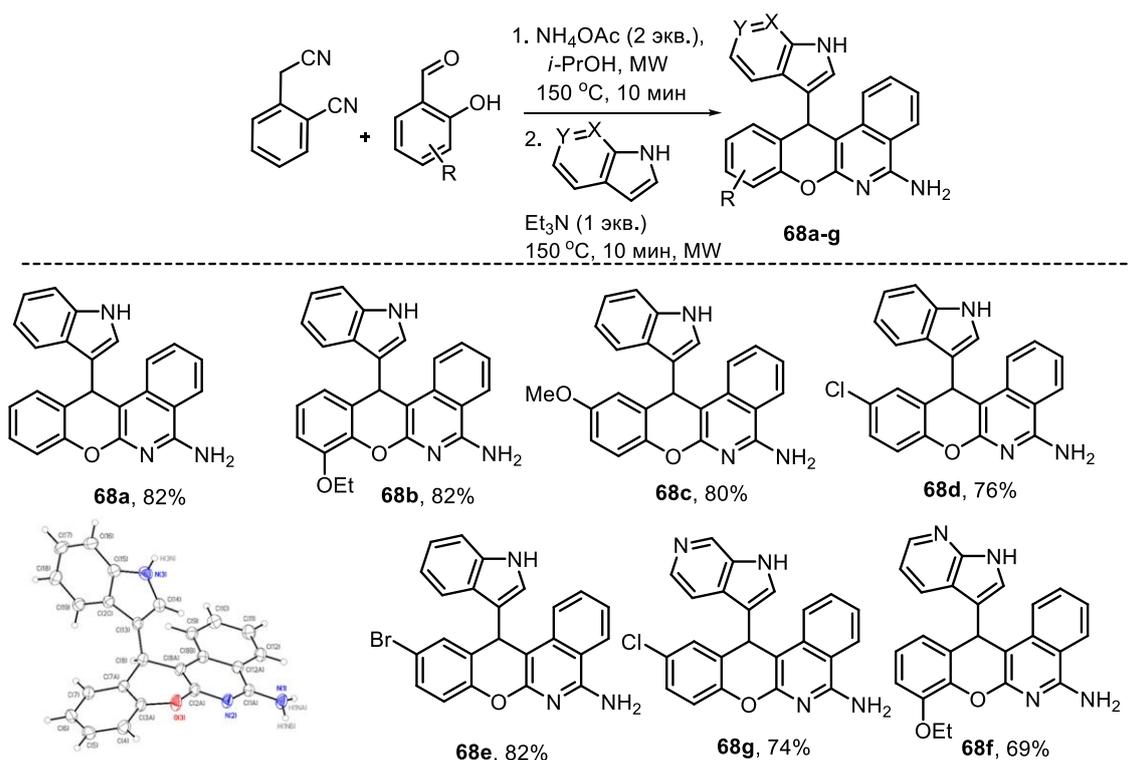
и 4-диэтиламино-2-гидроксibenзальдегида, имеющего сильную электронодонорную группу в *para*-положении к карбальдегидной группе, является ограничением рассматриваемого процесса, образования целевых соединений в этих случаях не наблюдается.

Схема 22



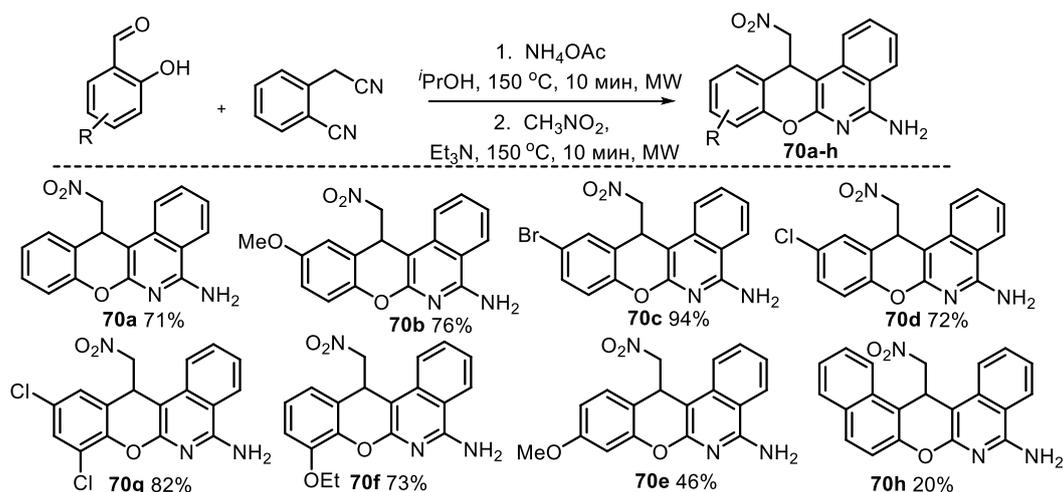
Общность реакции была продемонстрирована путем использования другого нуклеофила в качестве третьего компонента. Высокая распространенность индола в биологически активных веществах и природных соединениях побудила нас к использованию этого соединения для включения этого гетероцикла в положение C(12) хромено[3,2-*c*]изохинолинаминов. Выполнение эксперимента в одностадийном варианте не привело к получению продукта трёхкомпонентной реакции и был использован последовательный подход: сначала гомоталонитрил и салициловый альдегид нагревают с ацетатом аммония в изопропанолe в микроволновом реакторе при температуре 150°C в течение 10 минут, а затем добавляют индол (3 экв.), Et<sub>3</sub>N (1 экв.) и нагревают повторно. В результате оптимизации условий, удалось получить желаемый продукт **68a** с выходом 71% (Схема 23). Структура соединения **68a** была подтверждена данными РСА. Используя различные альдегиды были получены соединения **68b-e** с выходами 76-82%. Мы также показали, что 6- и 7-азаиндолы могут участвовать в реакции, образуя соединения **68f** и **68g** с выходами 74% и 69% соответственно.

Схема 23



Использование нитрометана в качестве третьего компонента реакции приводит к аналогичным хроменоизохинолинам с нитрометильным заместителем в хроменовом кольце **70 a-h** (Схема 24). Реакцию проводили аналогично в двухстадийном последовательном режиме. Были получены различно замещенные хроменоизохинолинамины **70a-f** с хорошими выходами.

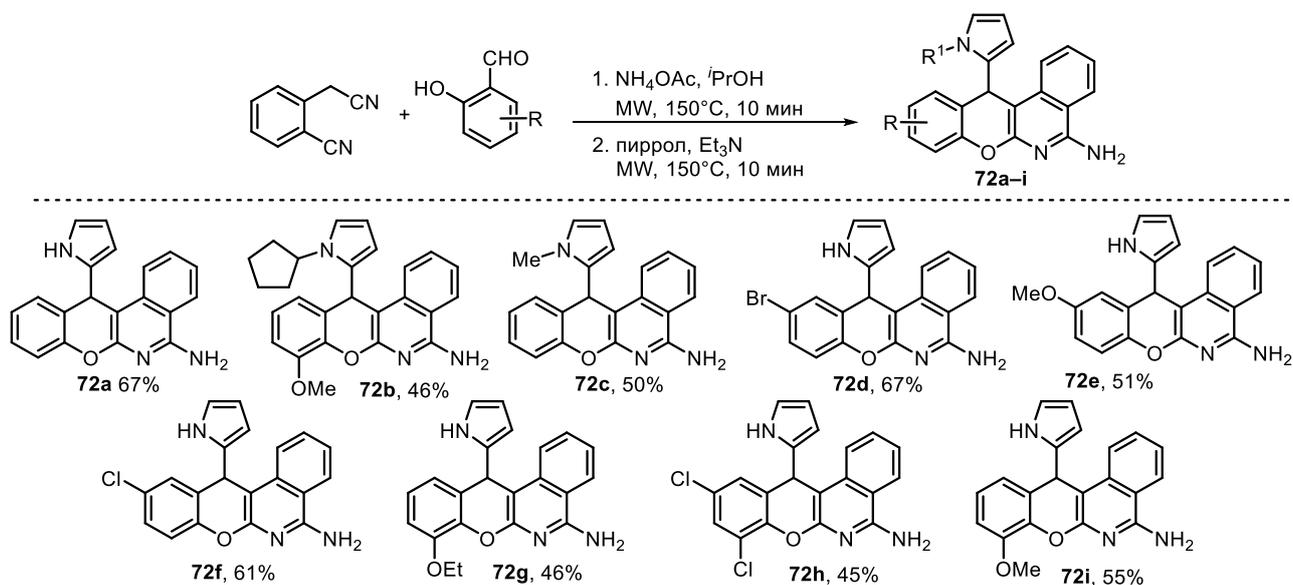
Схема 24



Разработанная методика была далее использована для введения пиррола в хромено[2,3-*c*]изохинолин-5-амины (Схема 25). Возможно использование пирролов с различными заместителями у атома азота. Так, *N*-циклопентил- и *N*-метилпирролы образовывали соответствующие продукты **72b** и **72c** с выходами 46 и 50% соответственно. Область

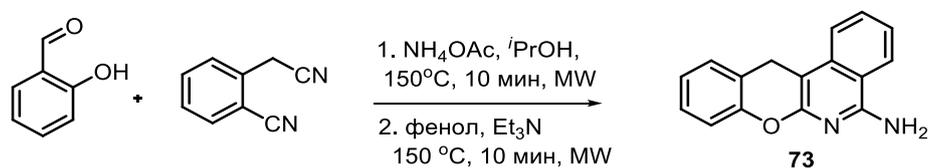
применения реакции была дополнительно исследована с использованием различных *o*-гидроксибензальдегидов, что позволило получить соединения **72d-i** с выходами 45-67%.

Схема 25



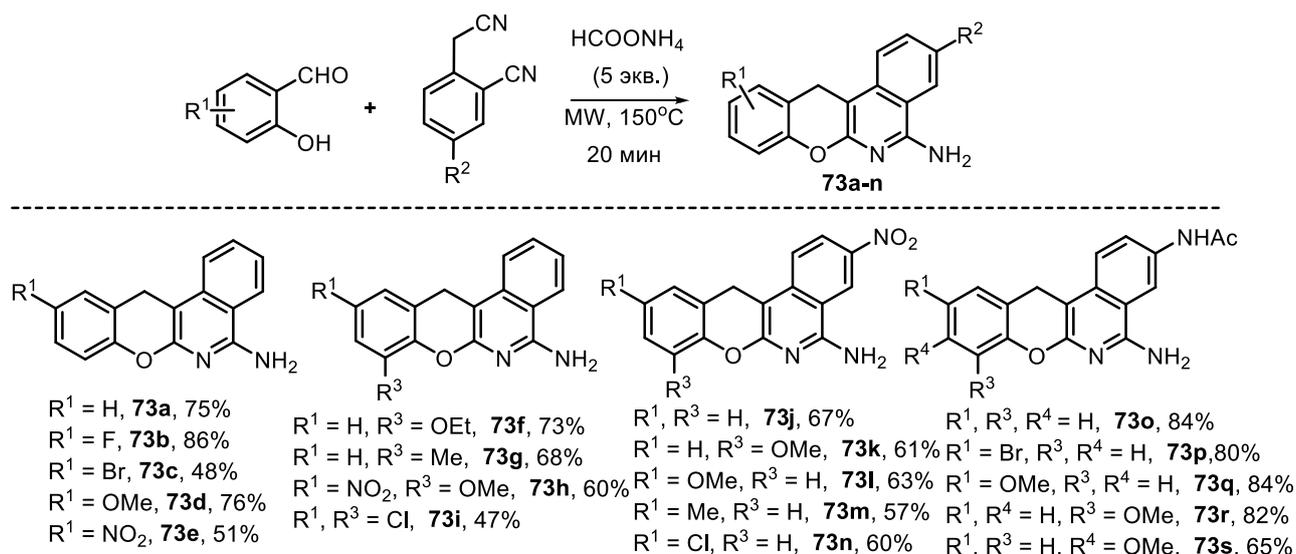
При использовании фенола в реакции с гомофталонитрилом и салициловым альдегидом в качестве нуклеофила было обнаружено, что основным продуктом реакции становится продукт **73** – продукт восстановления иминохроменового интермедиата **69**, т.е. фенол выступает в качестве восстановителя – источника водорода (Схема 26).

Схема 26



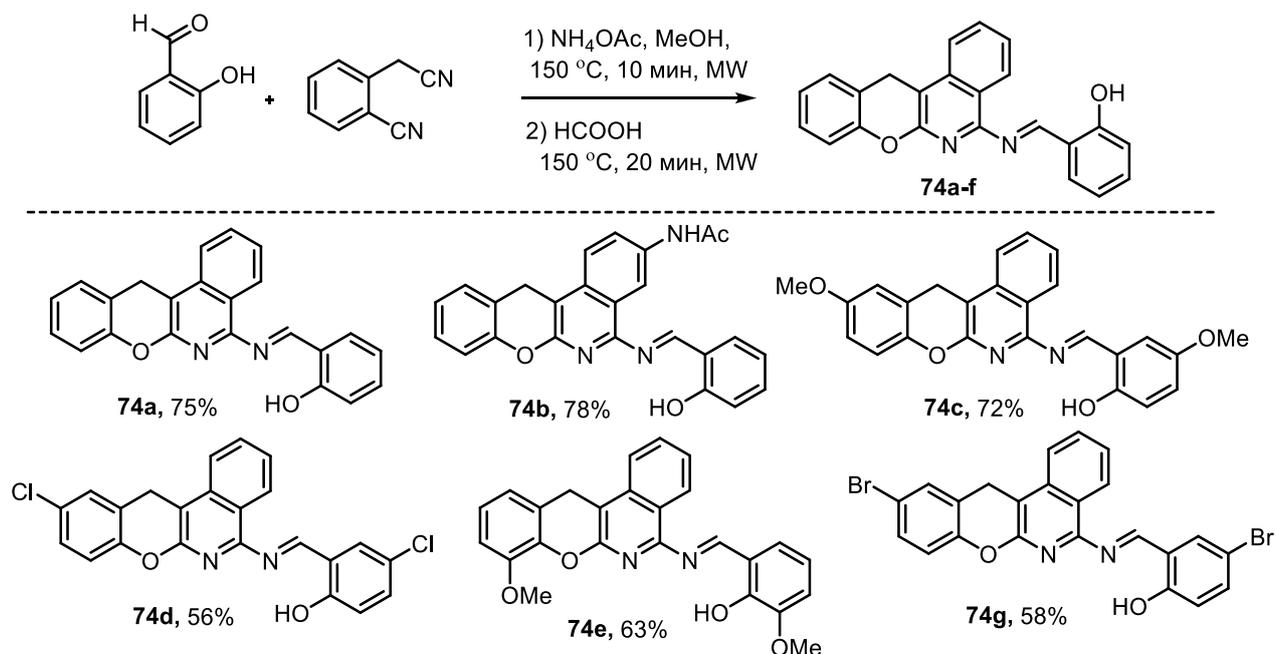
Так как соединения типа **73** представляют собой комбинацию привилегированного 2-аминохроменового ядра и изохинолина и могут проявлять полезную биологическую активность, была проведена оптимизация условий проведения обнаруженной реакции. Для этого варьировались восстановители, промоторы, соотношения реагентов и времена реакции. Обнаружено, что использование формиата аммония, который сочетает в себе свойства кислотно-основного реагента и восстановителя, позволило получить целевой продукт **73a** с выходом 75% (Схема 27). Общий характер реакции был продемонстрирован с использованием различных альдегидов салицилового типа, а также гомофталонитрила с нитро- и ацетиламино-группами. Целевые вещества были получены с выходами 47-86%.

Схема 27



В ходе изучения восстановительной домино-реакции гомофталонитрила с салициловым альдегидом в экспериментах с использованием муравьиной кислоты было обнаружено вещество, для которого была установлена структура псевдотрехкомпонентного продукта – основания Шиффа **74** (Схема 28). Вещество оказалось интересным с точки зрения оптических свойств, флуоресцировало в желтой области спектра, в связи с чем была получена серия аналогов **74a-g** с выходами 56-78%. Было замечено, что постепенно вещества **74** теряют флуоресцентные свойства за счет гидролиза имина и оказываются малопригодными для дальнейшего изучения оптических свойств.

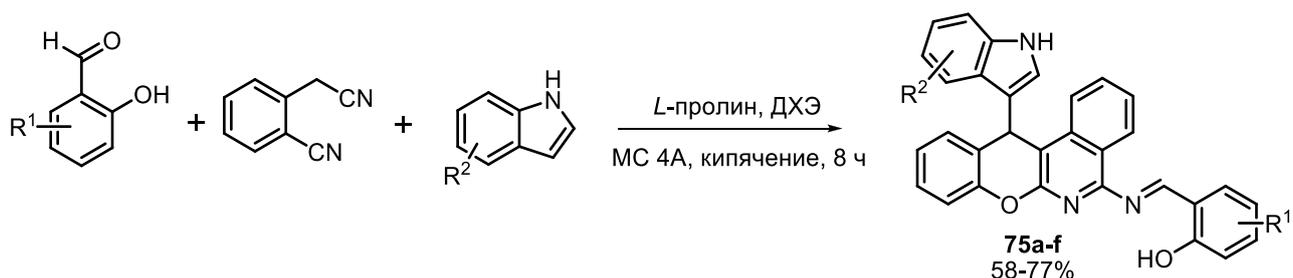
Схема 28



В свою очередь, трехкомпонентная реакция гомофталонитрила, *o*-гидроксибензальдегида и индола аналогично была проведена в псевдочетырехкомпонентном варианте. Удачными условиями для реакции стало кипячение реагентов в дихлорэтано в

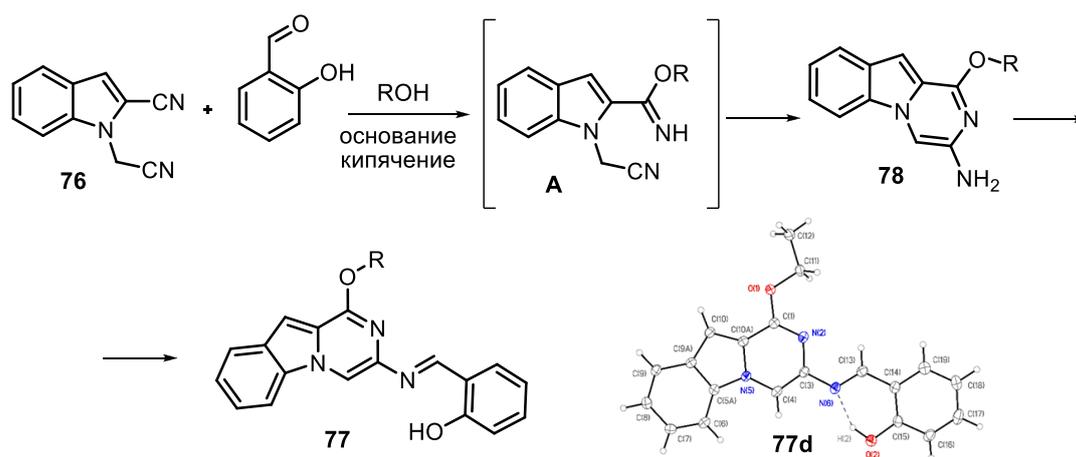
присутствии *L*-пролина в качестве катализатора (Схема 29). К сожалению, основания Шиффа **75** также оказались неустойчивы и деградировали при хранении.

Схема 29



Учитывая разнообразие продуктов превращений гомофталонитрила с *o*-гидроксибензальдегидами, а также их свойств, интересным было использовать гетероароматический динитрил в аналогичных превращениях. В качестве подходящего динитрила был выбран *N*-(цианометил)индол-2-карбонитрил **76**, который может быть получен из коммерчески доступной индол-2-карбоновой кислоты. Полученный динитрил **76** вводился в реакцию с салициловым альдегидом в метаноле в присутствии основания (Схема 30). В качестве основного продукта было выделено основание Шиффа **77**. Можно предположить, что динитрил **76** не вступает в конденсацию Кнёвенагеля, характерную для гомофталонитрила, однако присоединяет спирт по ароматической нитрильной группе, превращаясь в имидат **A**, способный претерпевать внутримолекулярную циклизацию с участием второй нитрильной группы. В результате образуется 1-метоксипиразино[1,2-*a*]индол-3-амин **78**, конденсирующийся с альдегидом. Структура соединения **77d** была достоверно установлена с помощью РСА монокристалла

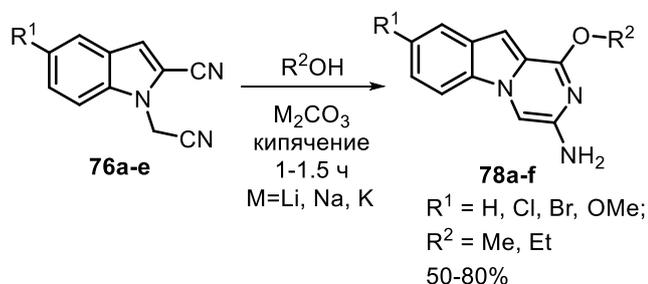
Схема 30



Проведение реакции без альдегида позволило выделить амин **78a** в индивидуальном виде, при этом целевое соединение выпадает в осадок из реакционной смеси в процессе реакции и выделяется фильтрованием, что оказалось критически важно, поскольку соединение оказалось нестабильно в растворе и при растворении образовывало смолу. В свою очередь, в твердом состоянии соединение **78a** стабильно – оно не претерпело изменений после

трех месяцев пребывания на воздухе согласно данным  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии. Несмотря на возможность разложения, ряд 1-метокси-3-аминопиразино[1,2-*a*]индолов **78a-e** был получен с хорошими выходами (Схема 31). При проведении реакции в пропан-1-оле, пропан-2-оле или 2,2,2-трифторэтаноле соответствующие продукты получить не удалось из-за быстрого разложения в растворе.

Схема 31

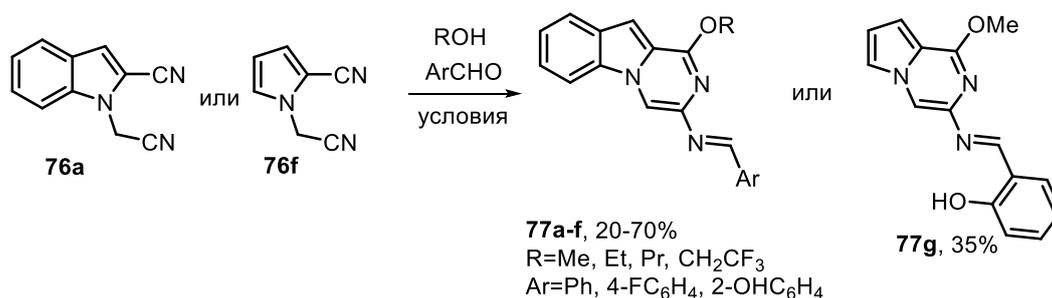


Для лучшего понимания механизма разложения была использована ЯМР-спектроскопия. Анализ  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра **78f** после недельного пребывания в ДМСО-*d*<sub>6</sub> показал присутствие этанола. Мы предположили, что деградация происходит в результате межмолекулярного нуклеофильного замещения алкоксигруппы аминным фрагментом, что приводит к образованию продуктов олигомеризации. Нуклеофильное замещение в алкоксипиразаинах является известным процессом, и большое количество низкоинтенсивных сигналов ароматических протонов, наблюдаемых в спектре, говорят в пользу протекания олигомеризации.

В попытке преодолеть нестабильность пиразино[1,2-*a*]индолов **78**, мы разработали трехкомпонентную реакцию, в ходе которой аминогруппа могла бы трансформироваться в ненуклеофильную форму. Использование  $\text{V}_2\text{O}_5$ , метилформиата или 2,4-динитрофторбензола в качестве третьего компонента было неэффективным. Оказалось, что альдегиды являются наиболее предпочтительными электрофилами в качестве третьего компонента. Так, использование бензальдегида позволило получить соответствующее основание Шиффа **77a** с выходом 20% (Схема 32). Это соединение было стабильным, не проявляло признаков разложения в растворе и позволяло выделить его с помощью колоночной хроматографии. Использование более реакционноспособного 4-фторбензальдегида дало соединение **77b** с выходом 25%. Реакция с салициловым альдегидом протекает наиболее эффективно, продукт **77c** был выделен с выходом 42%. Использование динитрила **76a** в избытке и  $3\text{Å}$  МС в качестве осушителя повысило выход **77c** до 70%, что сопоставимо с выходом соответствующего амина. Эффективное образование оснований Шиффа с салициловым альдегидом может быть объяснено внутримолекулярным участием фенольной группы-ОН в элиминировании воды. Были получены производные производные этанола,

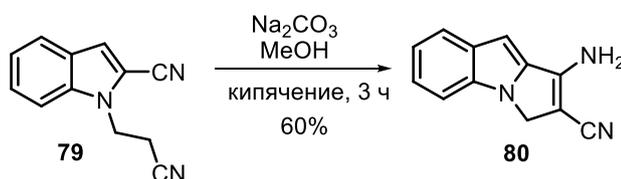
пропанола, а также трифторэтанола **77e** и **77f**, соответственно. В реакцию со спиртами аналогичным образом вступает и пирролдинитрил **76f**.

Схема 32



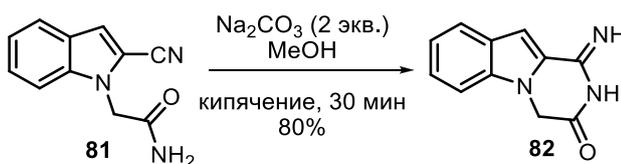
Чтобы оценить применимость этого метода к 1,6-динитрилам, 1-(цианэтил)индол-2-карбонитрил **79** вводился в реакцию с метанолом в присутствии карбоната натрия, давая пирролоиндол **80** – продукт классической реакции Торпа-Циглера с выходом 60% (Схема 33).

Схема 33



Интересные молекулы могут быть получены при переходе от цианометильной производной индол-2-карбонитрила к метиламидной – соединению **81**. Так, кипячение амидонитрила **81** в метаноле в присутствии карбоната натрия дает продукт **82** внутримолекулярной циклизации амидной группы по нитрилу с высоким выходом 80% (Схема 34).

Схема 34



Таким образом, при переходе от гомофталонитрила к индолдинитрилу не происходит включения *o*-гидроксibenзальдегида в структуру продукта в результате конденсации Кнёвенагеля. Напротив, реакция начинается с образования имидата ароматического нитрила с последующей циклизацией, что представляет селективный способ образования 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индол-3-аминов. Продукты этого превращения алкоксипиразиноиндоламины нестабильны в растворе, и для решения этой проблемы была использована трехкомпонентная реакция динитрила, спирта и ароматического альдегида для формирования Шиффовых оснований.

### 3.2.1. Практическая значимость хроменоизохинолинаминов.

#### 3.2.1.1. Биологическая активность

Изучены антипролиферативные свойства производных хромено[2,3-с]изохинолин-5-амина (**73a-i**, **68a**, **68g**) на линиях клеток рака молочной железы (MCF-7), толстой кишки (HCT116) и клеток рака яичников (SKOV-3, A2780 и A2780ср8). Опухолевые клетки яичников характеризуются внутренней устойчивостью (SK-OV-3) и приобретенной устойчивостью (A2780ср8) к цисплатину. Ряд соединений проявил высокую активность с  $IC_{50} < 10$  мкМ. Молекулярный докинг и флуоресцентные исследования указывают на интеркаляцию в ДНК как возможный механизм действия. Некоторые соединения (**72b**, **73d**) также ингибируют MAO A/B и P-гликопротеин, что свидетельствует о мультитаргетной активности и потенциале преодоления лекарственной устойчивости. Соединение **70a** показало цитотоксичность, сопоставимую с эллиптицином, на клетках KB и HepG2.

#### 3.2.1.2. Оптические свойства

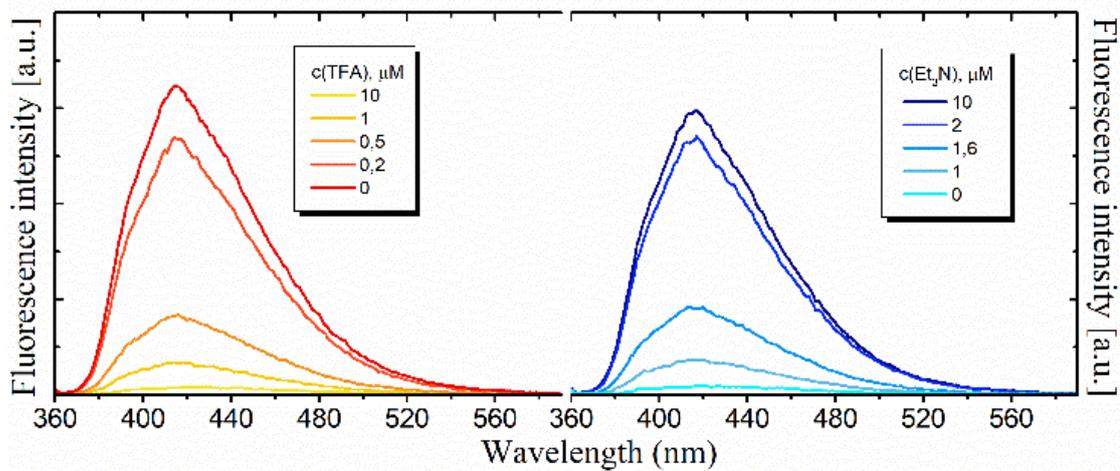
Для соединений **67a**, **68a-g**, проявлявших флуоресцентные свойства, для лучшего понимания потенциала этих молекул для использования в органической электронике, были изучены оптические свойства которые обобщены в таблице 2. Во-первых, соединения **67a**, **68a-g** имеют близкие значения максимумов поглощения 354-355 нм и почти идентичными максимумами эмиссии, которые находятся при 415-416 нм. Наиболее интенсивная флуоресценция наблюдается для растворов веществ в метаноле, в связи с чем определение относительного квантового выхода с использованием в качестве стандарта раствора сульфата хинина также осуществлялось в этом растворителе. Наиболее эффективными флуорофорами являются индолил-замещенные хроменоизохинолинамины, значения квантовых которых составляют от 0.42 до 0.7.

Таблица 2

Соединение	$\lambda_{abs}$ , нм	$\epsilon$	$\lambda_{em}$ , нм	$\Phi_f$
<b>67a</b>	354	7000	416	0.021
<b>68a</b>	355	4500	415	0.48
<b>68b</b>	354	6000	416	0.58
<b>68d</b>	354	4500	416	0.42
<b>68f</b>	354	4500	415	0.70
<b>68g</b>	354	4500	415	0.57

Было также замечено, что флуоресценция соединений **68** подавлялась в присутствии кислот. Была проведена регистрация спектров эмиссии соединения **68a** при различных концентрациях трифторуксусной кислоты, которые показали полное тушение флуоресценции при 10-кратном избытке кислоты (рис. 1, а). Было обнаружено, что тушение является обратимым, и добавление триэтиламина в достаточном количестве возвращает интенсивность

эмиссии к изначальному уровню (рис. 1, б). Полученные результаты говорят о том, что соединения **68** могут рассматриваться в качестве флуоресцентных рН-сенсоров.



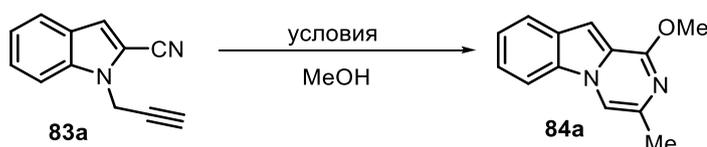
**Рис. 1.** Эксперименты по тушению флуоресценции **68a** в кислой среде.

### 3.3 Домино-реакции алкинилнитрилов

Структурная близость цианогруппы и тройной связи С-С обуславливает сходную реакционную способность этих функциональных групп, что сделало логичным переход от цианометильного фрагмента в составе *N*-цианометилиндола-2-карбонитрилов к пропаргильному на следующем этапе исследования.

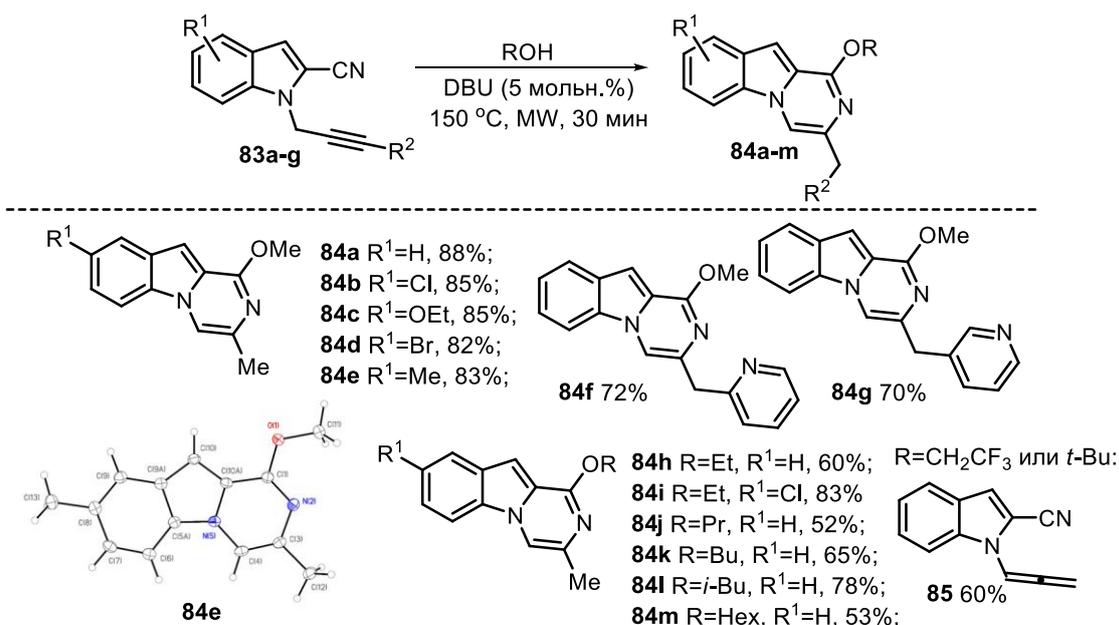
Необходимые 1-(пропаргил)индол-2-карбонитрилы **83а-е** были получены алкилированием соответствующих индолов пропаргилбромидом в присутствии  $K_2CO_3$ . Проведение реакции 1-(пропаргил)индол-2-карбонитрила с метанолом в микроволновом реакторе при температуре  $150^\circ C$  позволило выделить целевой продукт **84а** с выходом 88%, при этом количество ДБУ может быть уменьшено до 5 мольн.% без снижения выхода (Схема 35). Нагревание нитрила **83а** в метаноле при  $150^\circ C$  без основания реакцию не запускало.

Схема 35



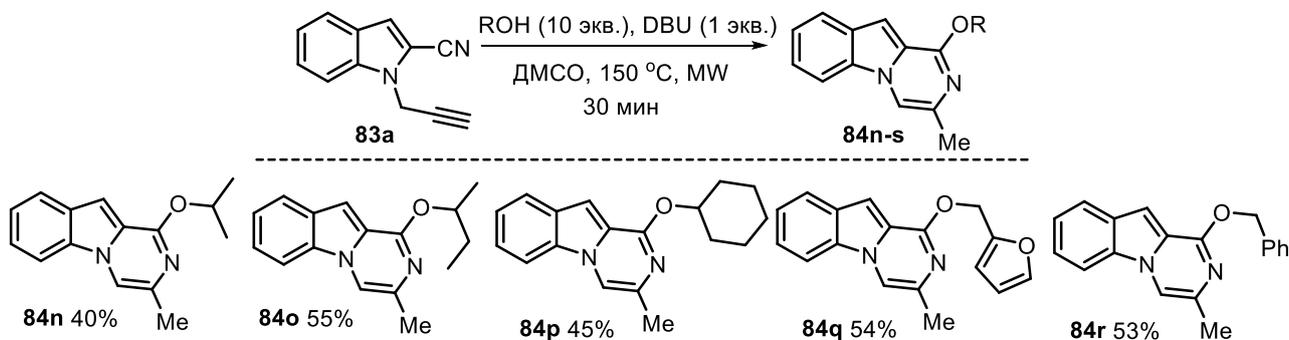
Реакция имела общий характер и индол-2-карбонитрилы **83b-е** могут быть легко превращены в 1-метоксипиризино[1,2-*a*]индолы **84b-е** в оптимизированных условиях с очень хорошими выходами (Схема 36). Реакции пиридин-замещенных алкинов также были успешными, в результате чего были получены соответствующие продукты **84f** и **g** с выходами 72% и 70% соответственно. Чтобы лучше понять ограничения реакции, мы исследовали различные спирты. Когда проводили реакцию в этаноле, пропаноле, бутаноле, изобутаноле или гексаноле в качестве растворителей, соответствующие алкоксизамещенные **84h-m** выделяли с хорошим или отличным выходами. В результате использования ненуклеофильных растворителей – трифторэтанола и *трет*-бутанола, – был выделен аллен **85** – вероятный интермедиат изучаемой реакции. Ни увеличение времени реакции, ни температуры не привели к получению желаемых соединений. Структура соединения **84e** была однозначно определена с помощью рентгеноструктурного исследования монокристалла (CCDC 1840160).

Схема 36



Стремясь преодолеть ограничения, связанные с применением спиртов в качестве растворителя, мы подобрали условия, в которых количество спирта было снижено до 10 экв (Схема 37). В таких условиях удалось получить целевые продукты из вторичных, так и из бензилового и фурфурилового спиртов – соединения **84n-r** были выделены с умеренными выходами.

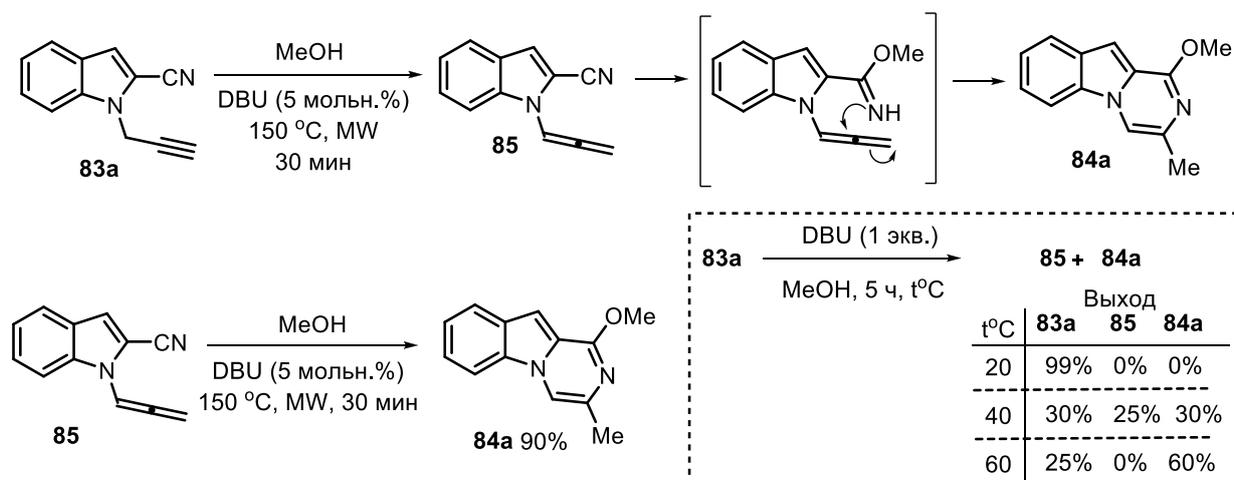
Схема 37



Поскольку из реакционной смеси был выделен аллен **85**, для превращения предложен путь, подразумевающий начало реакции с перегруппировки алкина в аллен с последующим образованием имидата и нуклеофильной циклизацией (Схема 38). Если в реакцию со спиртом вводить непосредственно аллен **85**, то целевой пиразино[1,2-*a*]индол **84a** образуется с выходом 90%, тем самым подтверждая предложенный механизм. Были также предприняты попытки выделить промежуточно образующийся в реакции имидат – для этого реакция между исходным индолом **83a** и MeOH проводилась при различных температурах. Анализ реакционной смеси после 5 ч кипячения с обратным холодильником показал превращение **83a** в **84a**, а через 5 ч при 40 °C смесь содержала 25% аллена **85**. Поскольку промежуточный имидат не был детектирован, мы предполагаем, что образование имидата является лимитирующей

стадий процесса. Также важно, что в отсутствие ДБУ ни аллен **85**, ни нитрил **83a** не давали желаемого продукта.

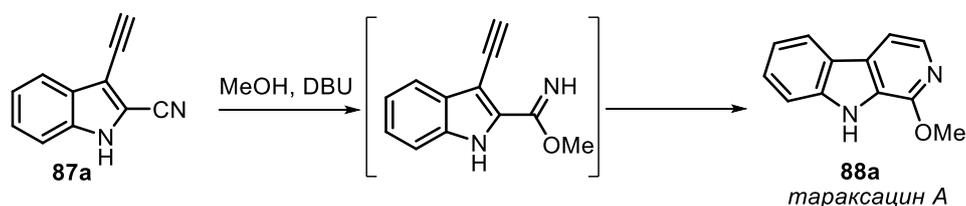
Схема 38



Перемещение тройной С-С связи позволяет варьировать сочленение колец и может приводить к другому классу конденсированных гетероциклов. Так при переносе тройной связи С-С в положение С(3) индола возникает возможность образования β-карболина. Мы предположили, что так, путем имидат-алкиновой циклизации разработанной нами ранее, может быть сконструировано β-карболиновое ядро алкалоида *тараксацин А* **88a** (Схема 39). *Тараксацин А* содержится в природе в растении *taraxacum formasanum*, которое известно противовоспалительными, бактерицидными и другими свойствами, использующееся в традиционной медицине в Азии.

Необходимо отметить, что алкиновая часть в подходящем исходном 3-(этинил)индол-2-карбонитриле не может подвергаться алкин-алленовой перегруппировке, в то время как образование аллена было обязательным для эффективной домино-циклизации.

Схема 39

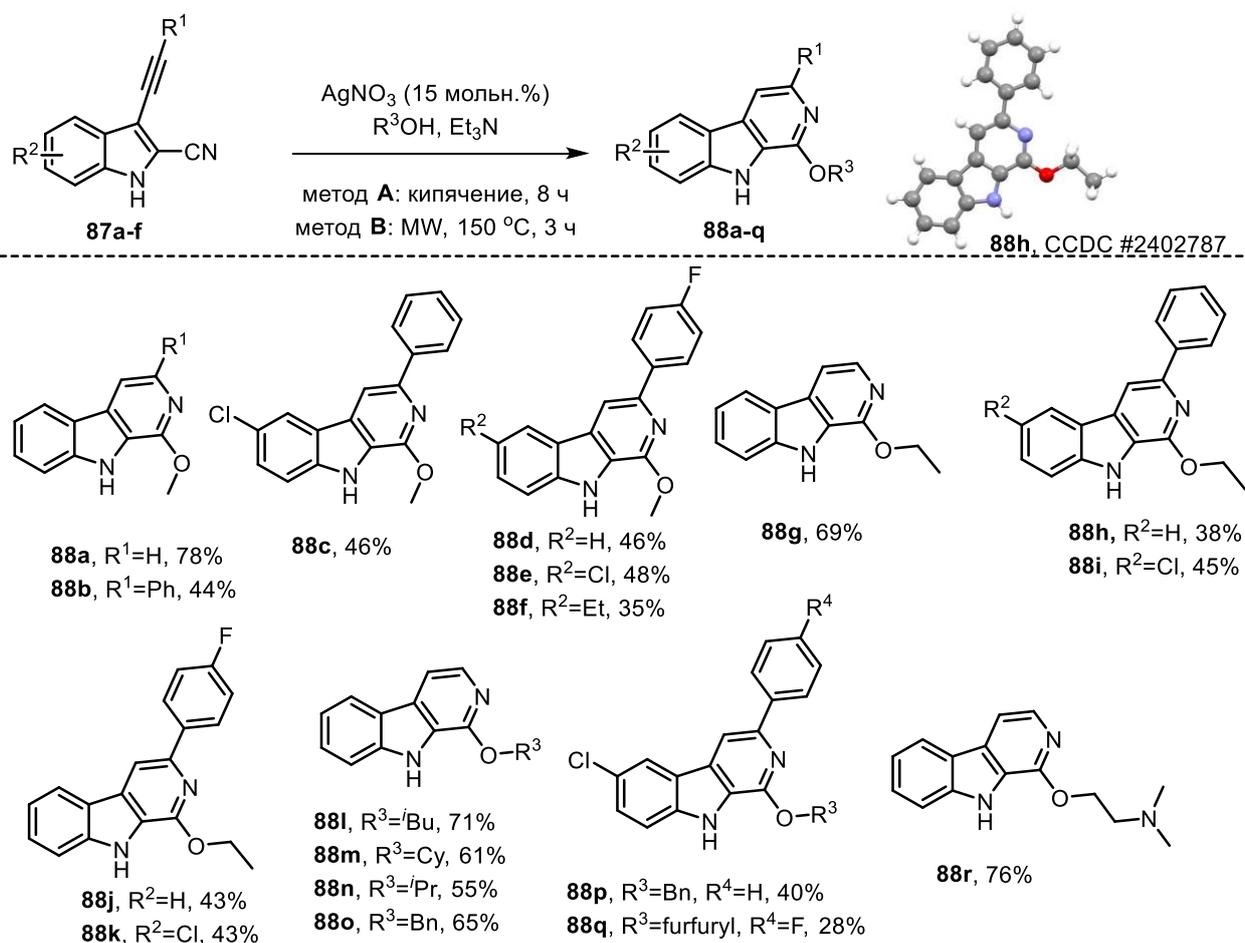


Для осуществления циклизации и получения желаемого природного соединения методика имидат-алкиновой циклизации была модифицирована. Потребовалось использование  $\text{AgNO}_3$  для активации тройной связи, что обеспечило образование **88a** с выходом 62%. Использование триэтиламина вместо ДБУ повысило выход до 76%. Аналогичный результат (78%) получен при нагревании с обратным холодильником в течение 8 ч вместо микроволнового облучения. Изменение количества  $\text{AgNO}_3$  или применение других кислот Льюиса и других солей серебра не улучшило результат. Ключевым оказалось совместное использование серебряного катализатора и основания. В итоге *тараксацин А* был

синтезирован из коммерчески доступного 1*H*-индол-2-карбонитрила в три стадии с общим выходом 56%.

В найденных условиях были получены и его аналоги **88b-e**, содержащие различные заместители при C(3) и C(6) (Схема 40). В реакции можно использовать алкины, содержащие TMS-группу у тройной связи, что сокращает синтез на одну стадию. В реакции оказались эффективны как первичные, так и вторичные спирты. Третичные спирты и фторированные спирты в реакцию не вступали. Кроме того, был получено производное биологически активного спирта аминоэтанола **88r**. Структура соединения **88h** была однозначно определена с помощью рентгеноструктурного исследования монокристалла (CCDC #2402787).

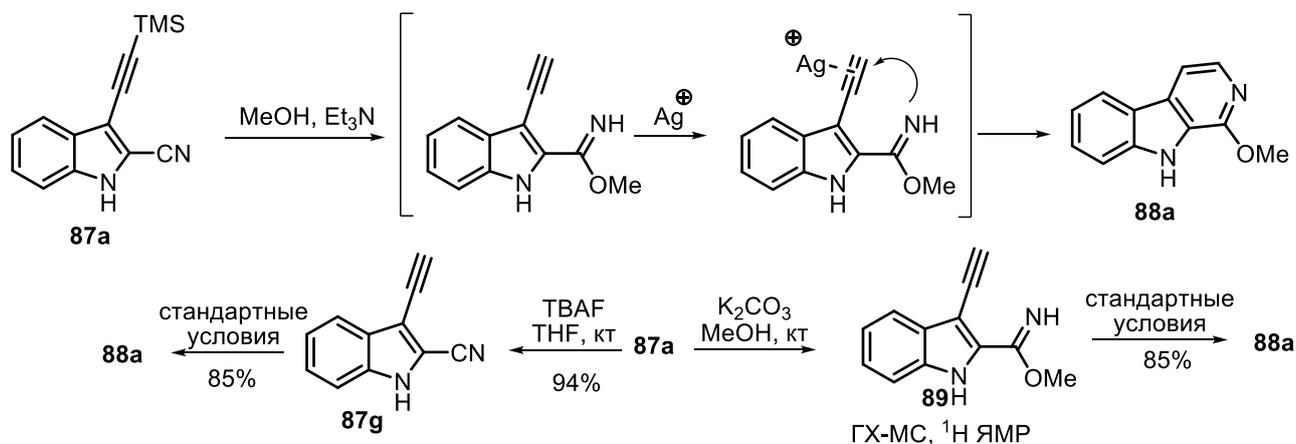
Схема 40



Для разработанного процесса можно предложить следующий химизм (Схема 41). Сначала происходит катализируемое основанием образование имидата. На этом этапе также может происходить удаление TMS-защитной группы. Соль серебра может активировать тройную связь для дальнейшего нуклеофильного присоединения имидата. Попытка удаления TMS-защитной группы под действием карбоната калия в MeOH, привела к имидату **89**, нагревание которого в MeOH-Et<sub>3</sub>N в присутствии AgNO<sub>3</sub>, привело к карболину **88a** (Схема 41). Кроме того, TMS-защитная группа в соединении **87a** может быть удалена действием TBAF в

ТГФ, давая алкин **87g**. Последний также превращается в карболин **88a** в стандартных условиях реакции. Эти результаты подтверждают предложенный механизм.

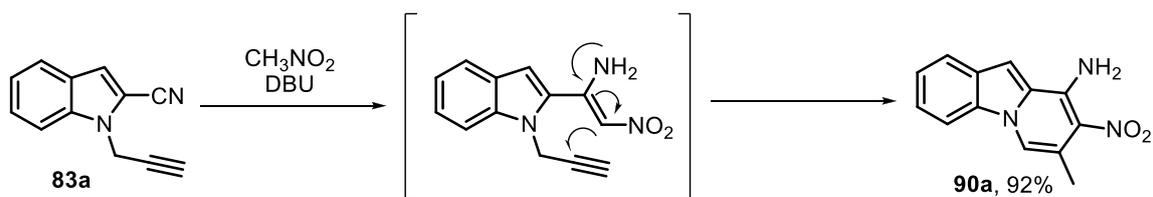
Схема 41



Таким образом, реализована стратегия построения  $\beta$ -карболинового ядра путем имидат-алкиновой циклизации, катализируемой серебром (I) в основной среде. Этот метод был использован для полного синтеза природного соединения *тараксацина А*. Разработанная реакция открывает возможности для получения аналогов этого алкалоида.

В поисках других соединений, способных взаимодействовать с нитрилами с образованием нуклеофильных интермедиатов, мы обратили внимание на *C*-нуклеофилы. Реакция между нитрилами и *C*-нуклеофилами может стать привлекательной альтернативой для получения енаминов, что особенно ценно для гетероциклического синтеза. Метод генерации енаминов из нитрилов, разработанный Йошимацу, основан на медь-катализируемой реакции аза-Анри нитрометана с нитрилами, приводящей к образованию пуш-пульных енаминов. Осуществление этой реакции с *N*-пропаргил-2-карбонитрилом **83**, подразумевающей циклизацию, позволило получить пиридо[1,2-*a*]индол **90a** с выходом 82% (Схема 42). В последствии было показано, что применение меди и карбоната цезия необязательно. Использование только ДБУ также эффективно при этом полное превращение достигается за 30 мин. В конечном счёте количество используемого ДБУ было снижено до каталитического – 5 мольн. %. Использование других азотистых оснований, таких как ТЕА или DIPEA, также возможно, но менее эффективно.

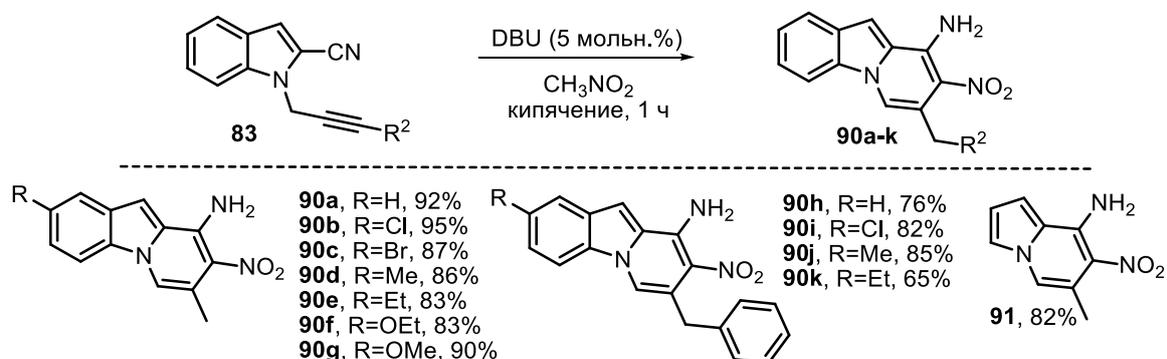
Схема 42



Далее в оптимизированных условиях были получены хлор-, бром-, метил-, этил-, этокси- и метоксизамещенные пиридо[1,2-*a*]индолы **90b-g** с очень хорошими или отличными

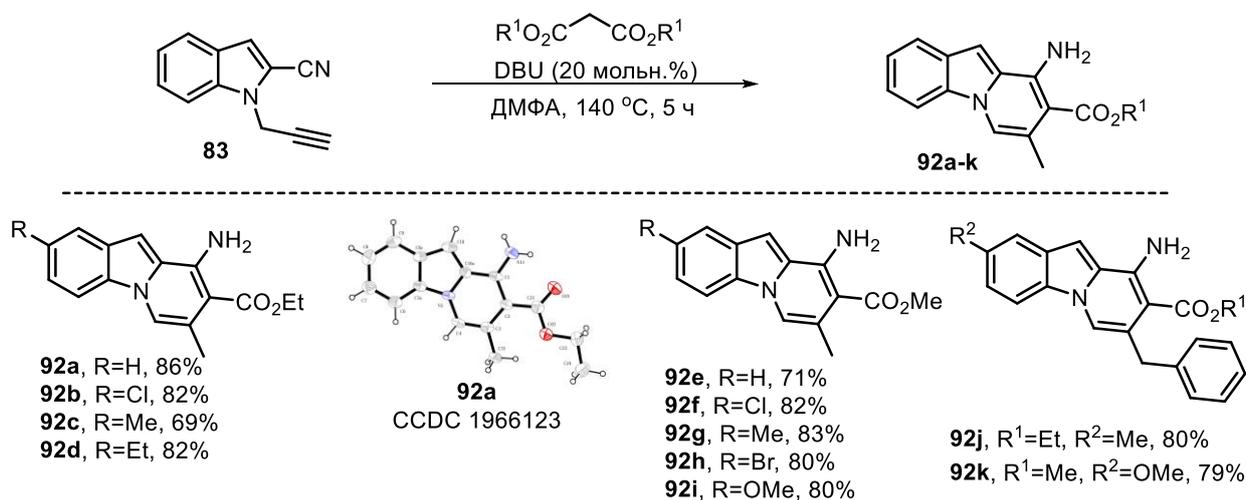
выходами 83-95% (Схема 43). В реакции также могут быть использованы интернальные алкины. В этом случае были получены продукты **90h-k** с несколько сниженными выходами. Реакция *N*-(пропаргил)пиррол-2-карбонитрила с нитрометаном в стандартных условиях позволила получить индолизин **91** с выходом 82%, подтвердив применимость методологии для различных гетероциклов.

Схема 43



Далее в качестве СН-кислот был использован малоновый эфир, что привело к продуктам последовательности реакций аза-Кнёвенагеля/циклизации/декарбоксилирования – пиридоиндолам **92 a-k** (Схема 44). Получить аналогичные продукты с ацетилацетоном, дибензоилметаном или ацетофеноном не удалось. Структура соединения **92a** была однозначно определена с помощью рентгеноструктурного исследования монокристалла (CCDC #1966123).

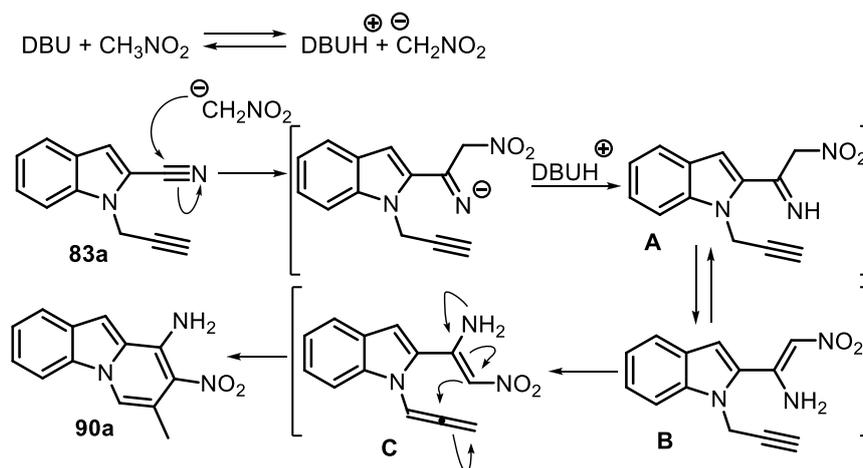
Схема 44



Аналогично ранее рассматриваемым превращениям *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов **83**, предполагается следующий механизм реакции (Схема 45). Во-первых, СН-кислота, депротонированная ДБУ, присоединяется к нитрилу, образуя имин **A**, который таутомеризуется в более стабильный енамин **B**. Этот енамин может подвергаться катализируемой ДБУ алкин-алленовой перегруппировке с получением аллена **C**.

Внутримолекулярная нуклеофильная циклизация енамина по  $\beta$ -углероду аллена приводит к образованию цикла, который легко ароматизуется в результате таутомеризации. Когда в качестве СН-кислот используются малонаты, ароматизация промежуточного продукта **D** достигается путем декарбоксилирования. Ранее мы показали, что *N*-алленилиндол **85** образуется при нагревании и в присутствии ДБУ. Предлагаемый путь подтверждается превращением аллена **85** в целевой продукт **92a** в стандартных условиях.

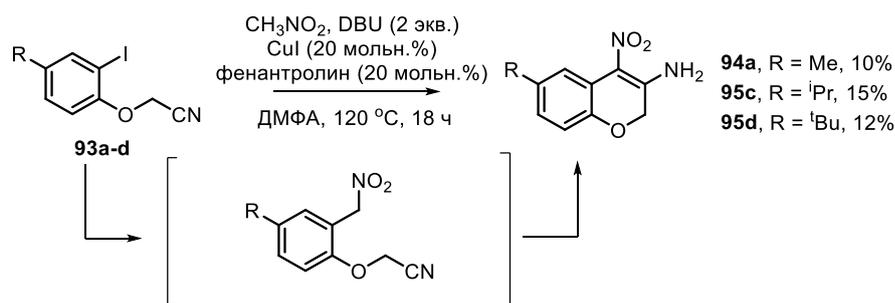
Схема 45



Таким образом, был разработан и реализован новый подход к синтезу пиридо[1,2-*a*]индолов без использования переходных металлов. Реакция начинается с катализируемого ДБУ присоединения СН-кислоты к нитрилу для получения реакционноспособного енамина, склонного к внутримолекулярной циклизации. Насколько нам известно, это первые примеры аза-реакций Анри и Кнёвенагеля с участием нитрилов. Как будет показано далее, полученные соединения проявляют интересные оптические свойства: 9-амино-8-нитропиридо[1,2-*a*]индолы **90** являются красителями, а 9-аминопиридо[1,2-*a*]индол-8-карбоксилаты **92** – флуоресцентными красителями.

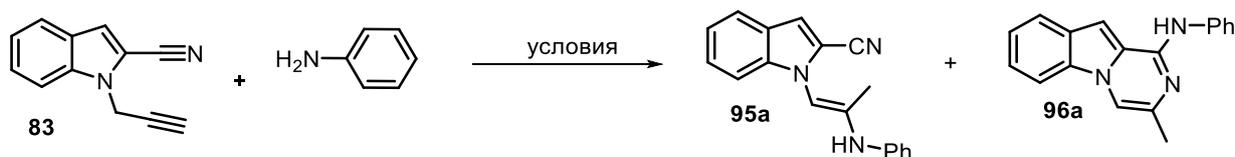
Аза-реакция Анри нитрилов была также применена в последовательности с медь-катализируемой реакцией С-С сочетания (Схема 46). Нагревание *o*-йодфеноксиацетонитрилов **93a-d** с избытком нитрометана в ДМФА в присутствии ДБУ, йодида меди и фенантролина позволило получить 4-нитро-2*H*-хромен-3-амины **94a-d** с невысокими выходами. Предполагается, что сначала проходит С-С сочетание йодида и нитрометана, после чего образовавшееся производное претерпевает внутримолекулярную циклизацию за счет присоединения СН-кислотного центра нитрометильного фрагмента по нитрилу.

Схема 46



В реакциях *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилов с ароматическими аминами, выступающими в роли *N*-нуклеофилов, был осуществлен хемодивергентный подход – превращение одного вещества в различные соединения происходило под воздействием одного реагента, но в разных условиях. Присоединение амина может протекать как по тройной С-С связи, давая продукты гидроаминирования **95**, так и по связи С-*N* с последующей циклизацией, приводя к пиазиноиндолам **96**. Протеканию селективного присоединения амина по тройной связи с образованием продукта гидроаминирования **95a** с выходом 77% способствует проведение реакции при низкой температуре -15 °С (Таблица 3). Такого же выхода можно достичь, проводя реакцию с каталитическими количествами LiHMDS (0.2 экв.). Для селективного образования альтернативного продукта **96a** был использован подход с нуклеофильным замещением метоксигруппы. Действительно, добавление метанола в реакционную смесь увеличило выход **96a** до 55%. Последовательное добавление реагентов для первоначального получения метоксипроизводного решило задачу, и целевой циклический продукт **96a** был селективно получен с выходом 82%.

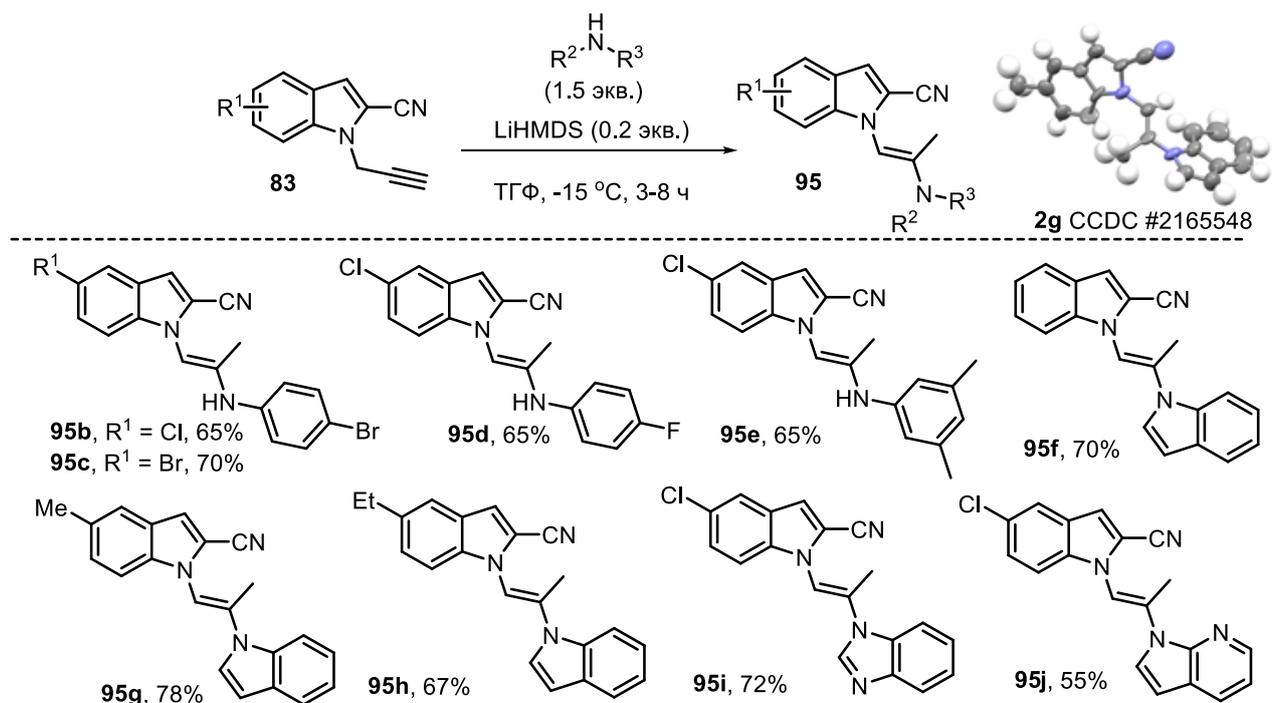
Таблица 3



№	Условия	Выход <b>95a</b> , %	Выход <b>96a</b> , %
1	LiHMDS (2 экв.), ТГФ, к.т., 30 мин	50	6
2	LiHMDS (2 экв.), ТГФ, reflux, 30 мин	50	15
3	LiHMDS (2 экв.), ТГФ, 0°С, 4 ч	65	2
4	LiHMDS (2 экв.), ТГФ, -15°С, 24 ч	77	0
5	LiHMDS (0.2 экв.), ТГФ, -15°С, 24 ч	77	0
6	MeOH (2 экв.), LiHMDS (2.5 экв.), ТГФ, reflux, 6 ч	35	55
7	1) MeOH (2 экв.), LiHMDS (2.5 экв.), ТГФ, reflux, 5 мин 2) PhNH <sub>2</sub> (2.5 экв.), reflux, 6 ч	0	82
8	Без основания, нагревание без раст-ля, в ДМФА или ТГФ	0	0

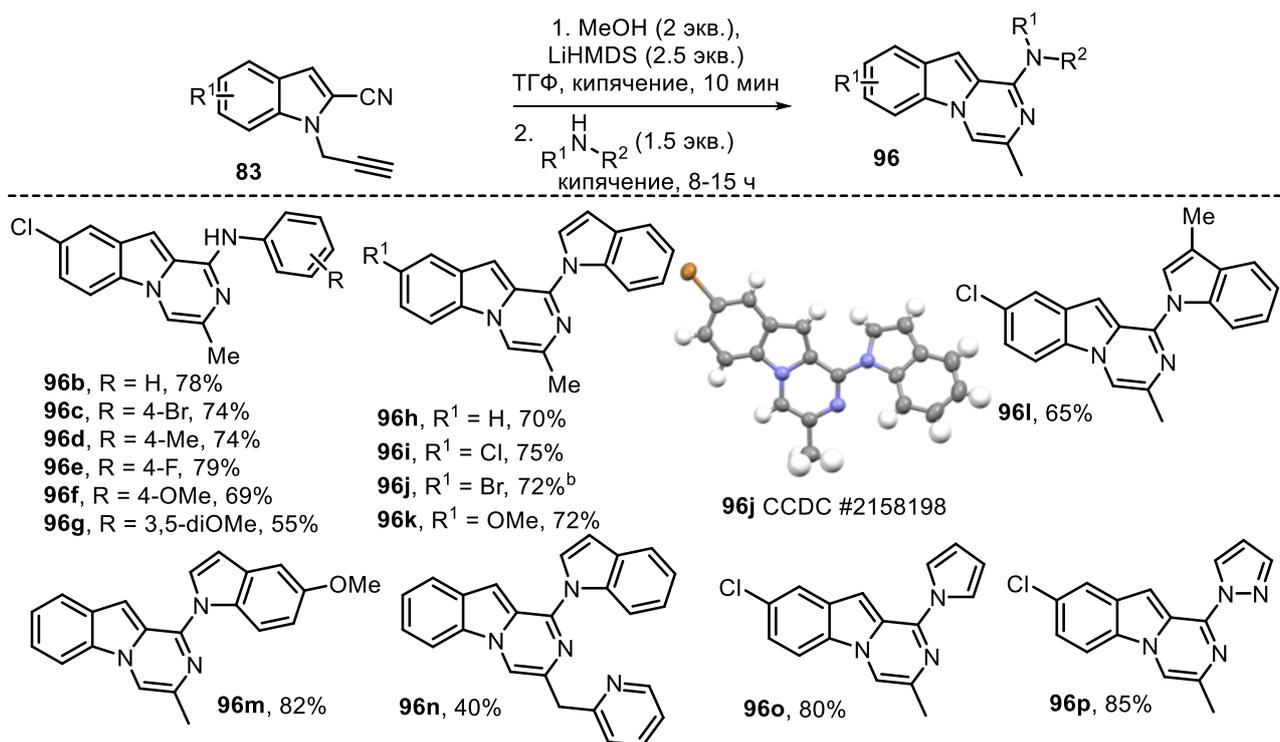
Реакция гидроаминирования имеет широкие границы. Анилины, содержащие бром-, фтор- или метильные группы, дают соответствующие продукты **95b-e** с выходом 65-70% (схема 47). Возможно присоединение индола **95f-h**, бензимидазола **95i**, 7-азаиндола **95j**. Структура соединения **95g** была однозначно определена с помощью рентгеноструктурного исследования (CCDC #2165548).

Схема 47



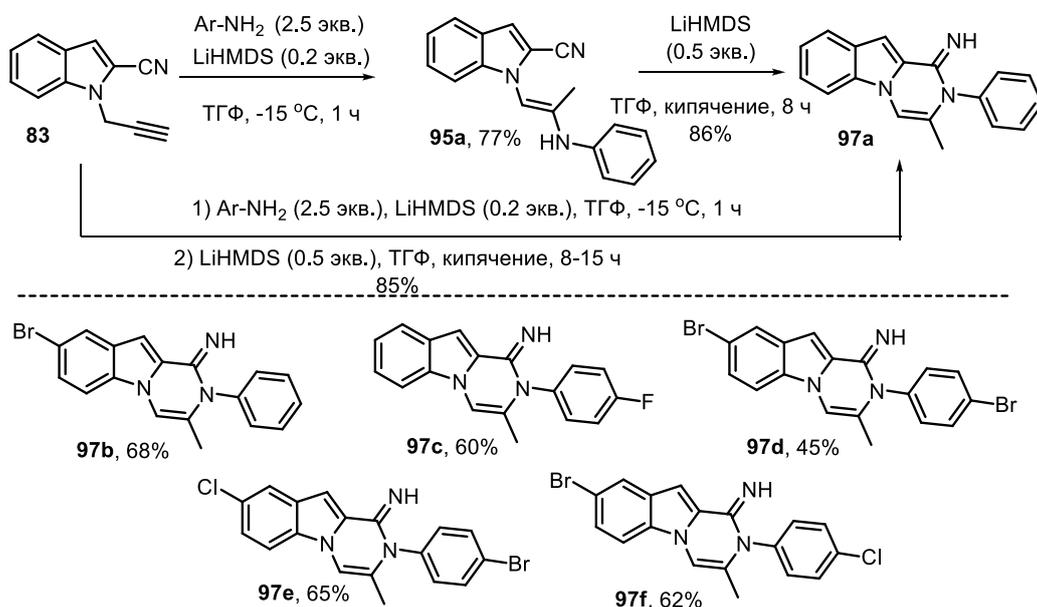
Для получения циклических продуктов, реакцию проводили последовательно (Схема 48). Первоначальная реакция с метанолом была очень быстрой – исходный индол **83** полностью расходовался за 5-10 минут. Последующее нуклеофильное замещение метоксигруппы азотистым нуклеофилом занимало больше времени, и полное превращение достигалось за 8-15 часов кипячения. На первой стадии селективность участия цианогруппы обеспечивается образованием имидата в реакции со спиртом. В результате могут быть получены производные различных анилинов **96b-g**, индолов **96h-m**, пиррола и пиразола **96o, p**. Структура соединения **96j** была однозначно определена с помощью рентгеноструктурного исследования монокристалла (CCDC #2158198).

Схема 48



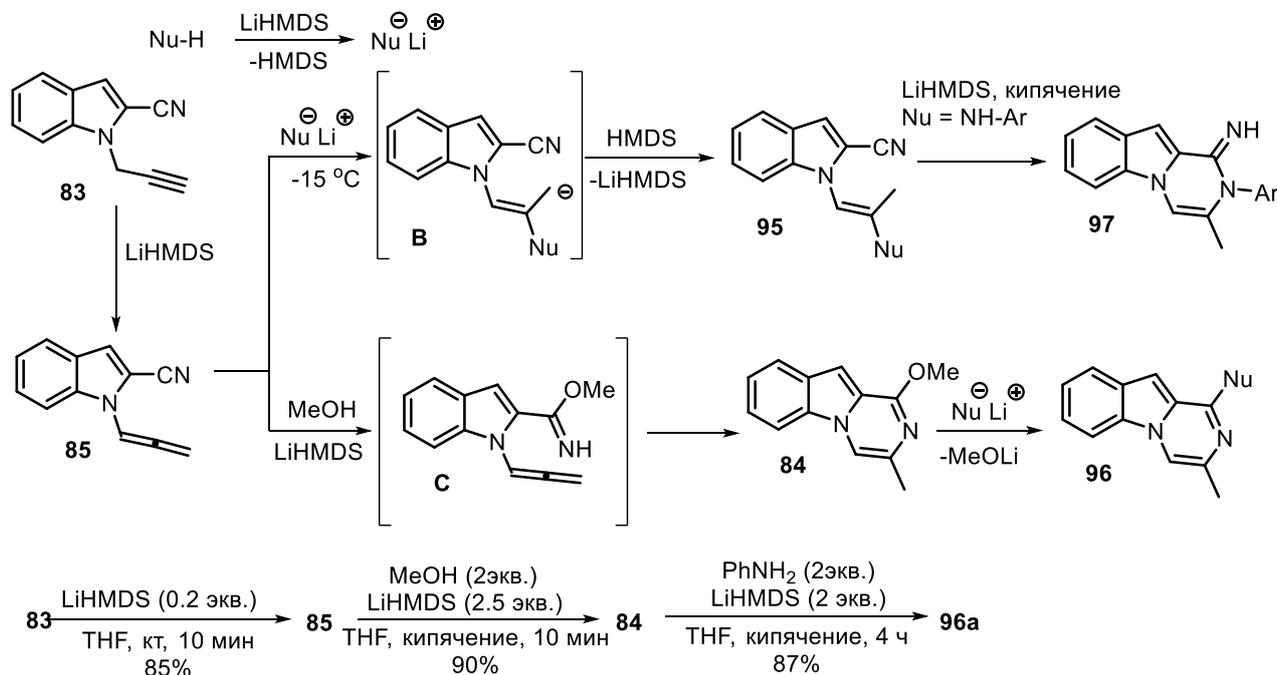
Продукты гидроаминирования анилином **95** также могут претерпевать внутримолекулярную циклизацию в альтернативные гетероциклы **97a-f** (Схема 49). Кипячение **95a** с LiHMDS в ТГФ привело к образованию желаемого соединения **97a** с очень хорошим выходом 86%. Возможно проведение этого превращения в одnoreакторном последовательном режиме – при пониженной температуре генерируют продукты гидроаминирования **95**, а последующее нагревание реакционной смеси приводит к внутримолекулярной циклизации с образованием 1-имино-2-фенилпиразино[1,2-*a*]индолов **97**.

Схема 49



Вероятно, превращения начинаются с катализируемой LiHMDS алкин-алленовой перегруппировки соединения **83** с образованием аллена **85** (Схема 50). При гидроаминировании депротонированный LiHMDS нуклеофил присоединяется к алленовому фрагменту. Полученный анион **B** регенерирует катализатор, депротонируя HMDS, и превращается в целевую молекулу **95**. При обработке соединения **95** сильным основанием происходит *E-Z*-изомеризация с последующей внутримолекулярной циклизацией, в результате чего образуются циклические имины **97**. Когда в реакционной смеси присутствует метанол, катализируемое LiHMDS присоединение метоксид-аниона дает имидат **C**, который подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием метоксипиразино[1,2-*a*]индола **84**. Последний подвергается нуклеофильному замещению метоксигруппы амид анионом с образованием желаемого соединения **96**. Для подтверждения механизма были осуществлены контрольные эксперименты. Сначала алкин **83** был превращен в аллен **85** в условиях реакции с выходом 85%. Кипячение аллена **85** в ТГФ в присутствии MeOH и LiHMDS в течение 10 мин приводило к образованию 1-метоксипиразино[1,2-*a*]индола **84** с выходом 90%. Последний был далее преобразован в амин **96а** под действием анилина в присутствии LiHMDS с выходом 87%. Таким образом, все этапы домино-последовательности оказалось возможным выполнить независимо, подтверждая предложенный путь.

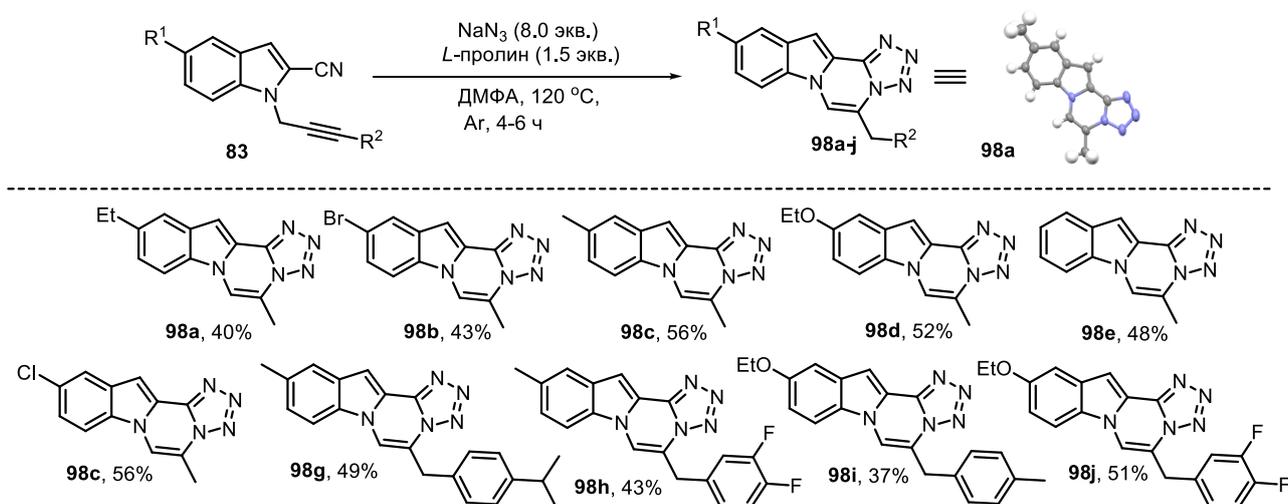
Схема 50



Замена ароматических аминов в качестве нуклеофилов на азид в рассматриваемой стратегии привела к аннелированию тетразольного цикла к пиразиновому, позволяя получить еще один структурный тип конденсированных гетероциклов. Использование пролина или гидрохлорида триэтиламина обеспечивает первоначальное присоединение азиды по нитрилу, с последующей циклизацией в тетразола[5',1':3,4]пиразино[1,2-*a*]индол **98** (Схема 51).

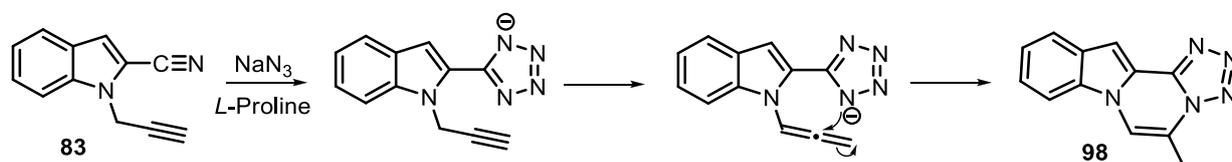
Введение в реакцию различных карбонитрилов позволило получить серию полициклических продуктов **98 a-j** с умеренными выходами. Структура соединения **98a** была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа монокристалла.

Схема 51



Предполагается, что образование соединения **98** начинается с активируемого пролином циклоприсоединения с азидом (Схема 52). Образовавшийся тетразол атакует sp-гибридный атом углерода пропаргильного фрагмента, давая тетрациклическую систему.

Схема 52



Таким образом с помощью селективных и препаративных домино-реакций *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов с O-, C- и N-нуклеофилами были получены индолы, аннелированные с различными гетероциклическими системами

### 3.3.2. Практическая значимость аннелированных индолов

#### 3.3.2.1 Биологическая активность

ДНК является ключевой мишенью для многих биологически активных соединений. Пиразино[1,2-*a*]индол **84e** проявляет высокую цитотоксичность в отношении раковых клеток, что может быть связано с взаимодействием с ДНК. При добавлении соединения **84e** в различных концентрациях к ДНК в УФ-спектрах поглощения наблюдался гипохромный эффект и сдвиг на ~2 нм, что указывает на связывание; константа ассоциации  $K_a = 7,06 \times 10^3$  л/моль (297 К) свидетельствует об умеренном взаимодействии. Флуоресцентные данные подтверждают статическое тушение и конкурентное вытеснение этидий бромида, а анализ FRET показал расстояние 1,12 нм между **84e** и ДНК-этидий бромид. КД-спектроскопия выявила снижение интенсивности без сдвига полос – признак связывания в бороздках.

Молекулярный докинг и термодинамический анализ ( $\Delta H^\circ > 0$ ,  $\Delta S^\circ > 0$ ) указывают на преобладание гидрофобных взаимодействий с энергией -21,07 ккал/моль. Комплексное исследование показало, что соединение **84e** связывается с ДНК в бороздках преимущественно за счёт гидрофобных сил.

### 3.3.2.2 Оптические свойства

Полученные в результате данной части работы соединения обладают интересными оптическими свойствами. Были зарегистрированы спектры поглощения и испускания выбранных соединений **90b**, **92a**, **b**, **e**, **f** и **j**. Нитрозамещенный пиридо[1,2-*a*]индол **90b** демонстрировал два максимума поглощения - при 338 нм и 485 нм, в то время как максимумы сложных эфиров **92** находились в области 409-415 нм. Спектры испускания также показали значительное различие между нитрозамещенным соединением **90b** и эфирами **92**. Было обнаружено, что максимумы эмиссии **90b** при 438 и 672 нм имеют низкую интенсивность. В свою очередь, сложные эфиры **92a**, **b**, **e**, **f** и **j** демонстрировали флуоресценцию с высокими квантовыми выходами до 63% и полосами испускания, расположенными в области 475-490 нм. Фотофизические свойства соединений **90b**, **92a**, **b**, **e**, **f** и **j** обобщены в таблице 4.

Таблица 4

Соединение	$\lambda_{Abs}$ нм	$\epsilon$ (M cm) <sup>-1</sup> (10 <sup>7</sup> )	$\lambda_{Em}$ нм	FQY %
<b>90b</b>	338, 485	6.76, 9.70	438, 672	6
<b>92a</b>	413	8.26	490	51
<b>92b</b>	415	8.30	489	47
<b>92e</b>	409	8.18	486	45
<b>92f</b>	415	8.30	475	63
<b>92j</b>	408	8.16	486	57

Также были изучены оптические свойства соединений **95**, **96** и **97**, которые показали интенсивное испускание под воздействием ультрафиолетового излучения (Таблица 5). Были зарегистрированы спектры поглощения и эмиссии, а также определены квантовые выходы флуоресценции (FQY). Данные для соединений **95g**, **95e**, **96o** и **97b** представлены в таблице 4. Флуоресценция продукта гидроаминирования **95e** была наиболее эффективной – FQY составил 24%. Интересно, что продукты гидроаминирования, а также циклические имины **97**, показали большие стоксовы сдвиги вплоть до 9504 см<sup>-1</sup>.

Таблица 5

Соединение	$\lambda_{Abs}$ нм	$\lambda_{Em}$ нм	Стоксов сдвиг см <sup>-1</sup>	$\Phi_f$
<b>95g</b>	315	450	9224	0.10
<b>95e</b>	350	434	7262	0.24
<b>96o</b>	400	496	6017	0.17
<b>97b</b>	372	464	9504	0.09

## ВЫВОДЫ

- 1) В результате диссертационного исследования установлено, что мультикомпонентные и домино-реакции функционализированных нитрилов – цианометильных солей азаетероциклов, динитрилов и алкилнитрилов подходят для получения различных гетероциклических соединений, среди которых обнаружены как вещества с цитотоксическими свойствами, так и эффективные флуорофоры.
- 2) Взаимодействие *N*-цианометильных солей различных гетероциклов с *o*-гидроксibenзальдегидами в основной среде протекает как домино-процесс, приводящий к формированию хроменого и имидазольного циклов, что позволяет целенаправленно получать хроменоимидазолы, аннелированные с широким спектром гетероароматических систем – пиридином, изохинолином, пирролопиридином, тиенопиридином, карболином, тиазином.
- 3) Реакции *o*-гидроксibenзальдегидов с *N*-(цианометил)изохинолиний бромидом, несущим метильную или фенильную группу при C(1), протекают без изменения регионаправленности циклизации – происходит формирование хроменоимидазольной системы, аннелированной с изохинолином, однако ароматизации имидазольного кольца не происходит. Показано, что тиосалициловый альдегид также может быть использован в домино-реакции с цианометильными солями.
- 4) Установлено, что ключевыми интермедиатами в реакциях *N*-(цианометил)пиридиниевых солей с *o*-гидроксibenзальдегидами являются 2-иминохромены. Использование реакционной способности 2-иминохроменов позволило разработать окислительную трехкомпонентную реакцию *N*-(цианометил)пиридиниевой соли и *o*-гидроксibenзальдегида с различными нуклеофилами.
- 5) Показано, что взаимодействие *N*-цианометильных пиридиниевых солей с такими 1,3-дизэлектрофилами как винамидиниевые соли или енамины протекает как псевдотрехкомпонентная домино-реакция, приводящая к образованию пиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрилов. В свою очередь, взаимодействие 2-метил-*N*-(цианометил)пиридиниевых солей с енаминами протекает по альтернативному пути как двухкомпонентная домино-реакция, основными продуктами которой становятся пиридо[2,3-*b*]индолизины без нитрильной группы.
- 6) Гомофталонитрил впервые предложен в качестве аналога димера малонитрила для проведения мультикомпонентных реакций. Разработаны новые псевдо- и трехкомпонентные реакции для синтеза хроменоиизохинолинаминов, несущих остатки фенилацетонитрила, нитрометана или пиррола.

- 7) Обнаружена новая восстановительная домино-реакция гомофталонитрила и *o*-гидроксибензальдегида, протекающая в присутствии формиата аммония и приводящая к образованию 12*H*-дигидрохроменоизохинолин-5-аминов.
- 8) Показано, что *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилы способны к *in situ* генерации имидатов в основной среде, что инициирует домино-процесс с образованием 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индолов. Методология успешно адаптирована для 3-(этинил)индол-2-карбонитрилов, что позволило осуществить синтез природного алкалоида тараксацина А и его структурных аналогов.
- 9) Впервые осуществлена аза-реакция Анри с нитрилами с последующим формированием пиридо[1,2-*a*]индольной системы.
- 10) Взаимодействие *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов с *N*-нуклеофилами может быть реализовано в хемодивергентном ключе – варьирование условий проведения реакции позволяет получать продукты трех структурных типов: (а) гидроаминирования тройной связи С-С; (б) присоединения по тройной связи С-*N* с последующей циклизацией; (в) присоединения по тройной связи С-С с последующей циклизацией.

**Основное содержание работы изложено в публикациях:**

Обзоры и главы в монографиях:

1. Festa A.A., Voskressensky L.G. C–H Functionalization as an Imperative Tool Toward Multicomponent Synthesis and Modification of Heterocycles / In: *Multicomponent Reactions towards Heterocycles: Concepts and Applications*. / Ed. by E. V. Van der Eycken, U. Sharma. – Weinheim: Wiley-VCH. – P. 239–285. – DOI: 10.1002/9783527832439.ch7.
2. Festa A.A., Raspertov P.V., Voskressensky L.G. 2-(Alkynyl)anilines and Derivatives—Versatile Reagents for Heterocyclic Synthesis. // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2022. – Vol. 364, № 3. – P. 466–486. – DOI: 10.1002/adsc.202101363.
3. Aletti R.R., Festa A.A., Van der Eycken E.V., Voskressensky L.G. Synthetic strategies in the preparation of phenanthridinones. // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26. – № 18. – P. 5560. – DOI: 10.3390/molecules26185560.
4. Sokolova E.A., Festa A.A. Synthesis of pyrazino[1,2-*a*]indoles and indolo-[1,2-*a*]quinoxalines (microreview). // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2016. – Vol. 52. – № 4. – P. 219–221. – DOI: 10.1007/s10593-016-1866-y.
5. Voskressensky L.G., Festa A.A., Varlamov A.V. Domino reactions based on Knoevenagel condensation in the synthesis of heterocyclic compounds. Recent advances. // *Tetrahedron*. – 2014. – Vol. 70, № 3. – P. 551–572. – DOI: 10.1016/j.tet.2013.11.011.

Оригинальные статьи:

6. Zalte R.R., Festa A.A., Demidov S.A., Awuku S.O., Golubenkova A.S., Mironov Yu.Yu., Golantsov N.E., Storozhenko O.A., Novikov A.P., Voskressensky L.G. Total synthesis of the taraxacine A natural product via Ag(I)-catalysed imidate-alkyne cyclization. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2025. – Vol. 23. – P. 1386-1393. – DOI: 10.1039/D4OB01876A.
7. Zalte R.R., Festa A.A., Raspertov P.V., Storozhenko O.A., Golantsov N.E., Rybakov V.B., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. Chemoselective Divergent Transformations of *N*-

- (Propargyl)indole-2-carbonitriles with Nitrogen Nucleophiles: Alkyne Hydroamination or Domino Cyclizations. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – Vol. 87. – № 21. – P. 13663–13671. – DOI: 10.1021/acs.joc.2c01327.
8. Karthikeyan S., Yue X., Festa A.A., Voskressensky L.G. Insights into the binding interaction mechanism of 12,12-dihydrochromeno[2,3-*c*]isoquinolin-5-amine in bovine serum albumin and prostaglandin H2 synthase-1: A biophysical approach. // *Journal of Molecular Structure*. – 2021. – Vol. 1245. – Art. no. 131131. – DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.131131.
  9. Sokolova E.A., Festa A.A., Subramani K., Rybakov V.B., Varlamov A.V., Voskressensky L.G., van der Eycken E.V. Microwave-Assisted Synthesis of Fluorescent Pyrido[2,3-*b*]indolizines from Alkylpyridinium Salts and Enaminones. // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25. – № 18. – Art. no. 4059. – DOI: 10.3390/molecules25184059.
  10. Storozhenko O.A., Yue X., Festa A.A., Varlamov A.A., Voskressensky L.G. Synthesis of 2-aminochromene derivatives from 1-(2-imino-2H-chromen-3-yl)pyridin-1-ium perchlorates and nitromethane in basic medium. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2020. – Vol. 56. – № 9. – P. 1161–1166. – DOI: 10.1007/s10593-020-02793-3.
  11. Zalte R.R., Festa A.A., Golantsov N.E., Subramani K., Rybakov V.B., Varlamov A.V., Luque R., Voskressensky L.G. Aza-Henry and aza-Knoevenagel reactions of nitriles for the synthesis of pyrido[1,2-*a*]indoles. // *Chemical Communications*. – 2020. – Vol. 56. – P. 6527–6530. – DOI: 10.1039/D0CC01652G.
  12. Yue X., Festa A.A., Storozhenko O.A., Varlamov A.V., Subramani K., Boccarelli A., Purgatorio R., Altomare C.D., Voskressensky L.G. Reductive Domino Reaction to Access Chromeno[2,3-*c*]isoquinoline-5-amines with Antiproliferative Activities Against Human Tumor Cells. // *Bioorganic Chemistry*. – 2020. – Vol. 104. – Art. no. 103169. – DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104169.
  13. Karthikeyan S., Yue X., Festa A.A., Voskressensky L.G. Understanding the binding information of 1-imino-1,2-dihydropyrazino[1,2-*a*]indol-3(4*H*)-one in bovine serum albumin, 5-hydroxytryptamine receptor 1B and human carbonic anhydrase I: A biophysical approach. // *Journal of Molecular Liquids*. – 2020. – Vol. 304. – Art. no. 112793. – DOI: 10.1016/j.molliq.2020.112793.
  14. Yue X., Storozhenko O.A., Festa A.A., Sorokina E.A., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. Microwave-assisted sequential three-component synthesis of pyrrolyl-substituted chromeno[2,3-*c*]isoquinolin-5-amines. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2020. – Vol. 56. – № 4. – P. 495–498. – DOI: 10.1007/s10593-020-02686-5.
  15. Sokolova E.A., Festa A.A., Golantsov N.E., Lukonina N.S., Ioffe I.N., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. Highly Fluorescent Pyrido[2,3-*b*]indolizine-10-Carbonitriles through Pseudo Three-Component Reactions of N-(Cyanomethyl)pyridinium Salts. // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 2019. – № 40. – P. 6770–6775. – DOI: 10.1002/ejoc.201900995.
  16. Karthikeyan S., Zalte R.R., Festa A.A., Voskressensky L.G. Understanding the Binding Mechanism of a Pyrazino[1,2-*a*]indole Derivative with Calf Thymus DNA. // *ChemistrySelect*. – 2019. – Vol. 4. – № 18. – P. 5214–5221. – DOI: 10.1002/slct.201803838.
  17. Festa A.A., Storozhenko O.A., Golantsov N.E., Subramani K., Novikov R.A., Zaitseva S.O., Baranov M.S., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. Homophthalonitrile for Multicomponent Reactions: Syntheses and Optical Properties of *o*-Cyanophenyl- or Indol-3-yl-Substituted Chromeno[2,3-*c*]isoquinolin-5-Amines. // *ChemistryOpen*. – 2019. – Vol. 8. – № 1. – P. 23–30. – DOI: 10.1002/open.201800207.

18. Festa A.A., Zalte R.R., Golantsov N.E., Varlamov A.V., Van Der Eycken E.V., Voskressensky L.G. DBU-Catalyzed Alkyne-Imidate Cyclization toward 1-Alkoxy-pyrazino[1,2-*a*]indole Synthesis. // *Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – Vol. 83. – № 16. – P. 9305–9311. – DOI: 10.1021/acs.joc.8b01279.
19. Festa A.A., Golantsov N.E., Storozhenko O.A., Shumsky A.N., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. Alcohol-Initiated Dinitrile Cyclization in Basic Media: A Route Toward Pyrazino[1,2-*a*]indole-3-Amines. // *Synlett*. – 2018. – Vol. 29. – № 7. – P. 898–903. – DOI: 10.1055/s-0036-1591529.
20. Storozhenko O.A., Festa A.A., Bella Ndoutoume D.R., Aksenov A.V., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. Mn-mediated sequential three-component domino Knoevenagel/cyclization/Michael addition/oxidative cyclization reaction towards annulated imidazo[1,2-*a*]pyridines. // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – Vol. 14. – P. 3078–3087. – DOI: 10.3762/bjoc.14.287.
21. Festa A.A., Storozhenko O.A., Bella Ndoutoume D.R., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. Sequential three-component reaction of homophthalonitrile, salicylaldehydes and nitromethane. // *Mendeleev Communications*. – 2017. – Vol. 27. – № 5. – P. 451–453. – DOI: 10.1016/j.mencom.2017.09.006.
22. Voskressensky L.G., Storozhenko O.A., Festa A.A., Novikov R.A., Varlamov A.V. Synthesis of Chromenoimidazoles, Annulated with an Azaindole Moiety, through a Base-Promoted Domino Reaction of Cyanomethyl Quaternary Salts. // *Synthesis (Germany)*. – 2017. – Vol. 49. – № 12. – P. 2753–2760. – DOI: 10.1055/s-0036-1589496.
23. Voskressensky L.G., Dao N.T., Li T.A., Festa A.A., Aksenov A.V., Varlamov A.V. Synthesis of chromenoimidazocarbolines by a reaction of quaternary iminium salts with *o*-hydroxybenzaldehydes. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2017. – Vol. 53. – № 5. – P. 501–503. – DOI: 10.1007/s10593-017-2083-z.
24. Voskressensky L.G., Sokolova E.A., Festa A.A., Enina D.A., Aksenov A.V., Varlamov A.V. Domino reactions of 1-substituted *N*-(cyanomethyl)isoquinolinium salts with salicylic aldehydes. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2016. – Vol. 5. – № 6. – P. 415–420. – DOI: 10.1007/s10593-016-1903-x.
25. Voskressensky L.G., Storozhenko O.A., Festa A.A., Khrustalev V.N., Dang T.T.A., Nguyen V.T., Varlamov A.V. A novel domino condensation - Intramolecular nucleophilic cyclization approach toward annulated imidazo-pyrrolopyridines. // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – Vol. 56. – № 46. – P. 6475–6477. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.10.003.
26. Voskressensky L.G., Festa A.A., Storozhenko O.A., Le T.A., Nguyen V.T., Varlamov A.V. Domino reaction of *N*-(cyanomethyl)-1,3-azolium quaternary salts with *o*-hydroxybenzaldehydes: Scope and limitations. // *RSC Advances*. – 2015. – Vol. 5. – № 16. – P. 12442–12445. – DOI: 10.1039/c4ra14122a.
27. Voskressensky L.G., Sokolova E.A., Festa A.A., Varlamov A.V. A novel domino condensation-intramolecular nucleophilic cyclization approach towards annulated thiochromenes. // *Tetrahedron Letters*. – 2013. – Vol. 54. – № 38. – P. 5172–5173. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.07.040.
28. Voskressensky L.G., Sokolova E.A., Festa A.A., Khrustalev V.N., Van Tuyen N., Le T.A., Varlamov A.V. Novel domino reaction of *N*-(cyanomethyl)-5,10-dihydro[1]benzosilano[3,2-*c*]pyridinium salts with salicylaldehydes. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2013. – Vol. 49. – P. 484–490. – DOI: 10.1007/s10593-013-1272-7.

29. Соколова Е.А., Петрякова А.С., Сармутдинова Д.С., Шерстнева О.А., Феста А.А., Воскресенский Л.Г. Медь-катализируемая домино-реакция С-С сочетания/аза-Анри на нитрилах для синтеза 4-нитро-2*H*-хромен-3-аминов. // Журнал Органической химии. – 2025. – Т. 61. – С. 106-111. – DOI: 10.1134/S1070428025602754.
30. Storozhenko O.A., Festa A.A., Bondarev V.L., Bella Ndoutoume D.R., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. Metal-Free Domino Synthesis of Novel Chromeno[2',3':4,5]Imidazo[1,2-*a*]Thienopyridines. // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2025. – Vol. – 62. – № 11. – P. 1767–1775. – DOI: 10.1002/jhet.70072.

*Патент на изобретение:*

31. Феста А.А., Стороженко О.А., Варламов А.В., Воскресенский Л.Г. Способ получения производных тетраоло[5',1':3,4]пиразино[1,2-*a*]индола. // Патент РФ. – №2785191. – 2022.

*Тезисы докладов на конференциях:*

32. Феста А.А., Залте Р.Р., Голанцов Н.Е., Воскресенский Л.Г. Синтез пиразино[1,2-*a*]индолов через имидат-алкиновую циклизацию. // Сборник тезисов молодежной школы-конференции WSOC-2019. – Красновидово. – 2019. – С. 163.
33. Zalte R.R., Festa A.A., Voskressensky L.G. DBU-Catalyzed alkyne–imidate cyclization toward 1-алкохуриазино[1,2-*a*]индол синтез. // Сборник тезисов международной конференции The Fifth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing». – М. – 2019. – P. 284.
34. Феста А.А., Залте Р.Р., Бондарев В.Л., Воскресенский Л.Г. Домино-реакции *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов. // Сборник тезисов всероссийского конгресса по химии гетероциклических соединений «KOST-2021». – Сочи. – 2021. – С. 149.
35. Zalte R.R., Festa A.A., Voskressensky L.G. Chemoselective divergent transformations of *N*-(propargyl)indole-2- carbonitriles with nitrogen nucleophiles: alkyne hydroamination or domino cyclizations. // Сборник тезисов международной конференции The Sixth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing». – М. – 2022. – P. 273.
36. Феста А.А., Залте Р.Р., Бондарев В.Л. Домино-реакции *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов. // Сборник тезисов X Молодежной конференции ИОХ РАН. – М. – 2023. – С. 57.
37. Festa A.A., Storozhenko O.A., Golantsov N.E., Voskressensky L.G. Homophthalonitrile as a valuable reagent for multicomponent reactions. // Сборник тезисов международной конференции 7th International Conference on Multicomponent Reactions and Related Chemistry. – 2018. – Дюссельдорф, Германия. – P. 60.
38. Festa A.A., Voskressensky L.G. Transformations of *N*-(allenyl)indoles: syntheses of pyrazino[1,2-*a*]indoles and vinylsulfones. // Сборник тезисов международной конференции 27<sup>th</sup> International Society of Heterocyclic Chemistry Congress. – Киото, Япония. – 2019. – P. 607.